

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Zentrum für Pädiatrische Hämostaseologie  
Leiterin: Prof. Dr. med. Karin Kurnik

## **Die Therapie jugendlicher Patienten mit Hämophilie im Wandel der Zeit**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Dragana Herrmann-Soldar, geb. Soldar  
aus Zenica  
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatlerin: Prof. Dr. med. Karin Kurnik

Mitberichterstatler: Prof. Dr. Bernd Engelmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Martin Olivieri

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2018

Meinem Mann und meinen Kindern gewidmet  
für ihre bedingungslose Unterstützung und  
endlose Geduld

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis	4
<b>I. Einleitung</b>	7
1.1 Hämophilie	7
1.2 Geschichte	9
1.3 Klinik	10
1.4 Genetik	13
1.5 Pathogenese und Pathophysiologie	17
1.6 Faktor VIII und Faktor IX	21
1.7 Therapie und ihre Entwicklung	22
1.8 Unerwünschte Wirkungen der Therapie	30
1.9 Aktuelle Herausforderungen und Blick in die Zukunft	32
1.10 Zielsetzung	39
 <b>II. Material und Methoden</b>	42
2.1 Patientenauswahl	42
2.2 Datenschutz	44
2.3 Ethikvotum	44
2.4 Studiendesign	45
2.5 Statistische Methoden	47
2.6 Datenerhebung	47
 <b>III. Ergebnisse</b>	48
3.1 Studienpopulation	48
3.2 Genetik	50
3.3 Alter bei Diagnosestellung	52
3.4 Erstmanifestation	53
3.5 Anlass für die Diagnostik	53
3.6 Alter bei der Erstsstitution	54
3.7 Beginn der Prophylaxe	55
3.8 Heimselbstbehandlung durch Patienten und Eltern	56
3.9 Alter bei der ersten Gelenkblutung	57
3.10 Primär betroffene Gelenke	58
3.11 Häufigkeit der Gelenkblutungen	59
3.12 Vorliegen einer Hämophiliearthropathie	63

3.13 Therapie und ihr Verlauf	64
3.13.1 Aktuelles Faktorpräparat und Präparatwechsel	64
3.13.2 Aktuelle Dosis des Faktorkonzentrats bei Patienten mit Prophylaxe	65
3.13.3 Erhöhung bzw. Reduktion der Dosis bzw. der Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr	67
3.13.4 Erhöhung bzw. Reduktion der Dosis bzw. der Substitutionsfrequenz bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. Lebensjahr	68
3.13.5 Ursachen der Therapieänderung	70
3.13.6 Auswirkungen der Therapieänderung auf die Blutungsneigung bzw. auf das Auftreten von Gelenkblutungen	70
3.13.7 Dosisverlauf	71
3.13.7.1 Dosisverlauf aller Patienten mit Prophylaxe	71
3.13.7.2 Dosisverlauf der Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe	72
3.13.8 Änderung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren	74
3.13.8.1 Änderung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren bei allen Patienten unter Prophylaxe	74
3.13.8.2 Änderung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und B	75
3.14 Anteil regelmäßiger Prophylaxe	76
3.15 Ambulanzbesuche pro Jahr und Patientenadherence	77
3.16 Operationen, interventionelle Verfahren und Transfusionen	77
3.17 Psychosoziale Aspekte	78
3.17.1 Konstitution	78
3.17.2 Sportliche Aktivität	78
3.17.3 Ausbildung und Beruf	78
3.17.4 Wunschberuf	79
3.17.5 Einschränkungen in der Berufswahl und die dazu führenden Gründe	80
3.17.6 Berufsberatung	81
3.17.7 Berufswechsel	81

3.18 Krankheitsbedingte Einschränkungen	82
3.18.1 Fehlzeiten pro Jahr und Beschwerden bei Krankmeldung	82
3.18.2 Behindertenausweis	82
3.18.3 Gespräch mit Schule/Arbeitgeber über Diagnose	82
3.19 Vergleich der Daten aus den Patientenakten und den Fragebögen	83
<b>IV. Diskussion</b>	84
4.1 Methodik und Statistik	84
4.2 Adherence	87
4.3 Therapieveränderung	89
4.4 Sozialmedizinische Aspekte: Lebensqualität und Berufsperspektive	93
<b>V. Zusammenfassung und Ausblick</b>	96
<b>VI. Literaturverzeichnis</b>	99
<b>VII. Tabellenverzeichnis</b>	119
<b>VIII. Abbildungsverzeichnis</b>	120
<b>IX. Abkürzungsverzeichnis</b>	122
<b>X. Anhang</b>	125
10.1 Aspekte der Datenerhebung	125
10.2 Fragebogen	128
<b>XI. Danksagung</b>	137
<b>XII. Eidesstattliche Versicherung</b>	139

## **I. Einleitung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die prophylaktische Therapie mit Faktorkonzentraten bei adoleszenten und jung-erwachsenen Patienten mit Hämophilie A und B ab der Pubertät bezüglich Dosis und Substitutionsfrequenz unverändert weitergeführt, gesteigert oder aber sogar reduziert werden kann, und ob diese Therapieveränderungen Auswirkungen auf die krankheitsspezifischen Komplikationen haben.

### **1.1 Hämophilie**

Die Hämophilie ist eine hereditäre Erkrankung, bei der es sich um eine X-chromosomal rezessiv vererbte Störung der Hämostase handelt. Die Hämophilie A ist mit einer Inzidenz von circa 1:10.000 Neugeborenen die häufigere Form, die auf einem Mangel des Faktors VIII beruht. Die Hämophilie B tritt mit einer Inzidenz von etwa 1:50.000 auf. Hier liegt ein Mangel des Faktors IX (Christmas-Faktor) vor [1]. Beide Formen unterscheiden sich zudem darin, dass Patienten mit Hämophilie A häufiger Blutungsereignisse erleiden als solche mit Hämophilie B [2, 3]. Im Zeitraum 2007/2008 wurden insgesamt 8.904 Patienten mit Hämophilie A und B aus dem gesamten Bundesgebiet von 63 teilnehmenden Behandlungszentren gemeldet [4], 2009/2010 wurden 9.448 Patienten mit Hämophilie A und B von 47 beteiligten Zentren gezählt [5]. Neuere Daten existieren bis dato nicht.

Laut der aktuellen Leitlinien der World Federation of Hemophilia (WFH) sind weltweit etwa 400.000 Menschen an Hämophilie erkrankt [1]. Dem Erbgang entsprechend erkranken fast ausschließlich Männer, während Frauen als Konduktorinnen die Erkrankung an ihre Kinder vererben [2]. In ungefähr 30 % der Fälle handelt es sich um ein sporadisches Auftreten der Hämophilie infolge einer Spontanmutation (Neumutationsrate  $2\text{-}5 \times 10^{-5}$ ) am X-Chromosom, so dass die Erkrankung sich erstmals in der Familie manifestiert und nicht weiter vererbt wird [2].

Das klinische Erscheinungsbild der Hämophilie korreliert jeweils mit der residualen Aktivität des Faktors VIII bzw. IX und kann in drei Schweregrade unterteilt werden. Man unterscheidet eine schwere (weniger als 1 % Restaktivität), eine mittelschwere (1 bis 5 %) und eine milde (5 bis 40 %) Form der Hämophilie A und B [6]. Typischerwei-

se zeigt sich bei den globalen Gerinnungstests eine isolierte Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), die durch ein Mangel an Faktor VIII bzw. Faktor IX verursacht wird. Die Gerinnungsfaktoren VIII und IX gehören zum sogenannten intrinsischen Teil des Gerinnungssystems. Die Diagnose sowie der Schweregrad der Erkrankung können nur durch Bestimmung der Faktor-VIII und Faktor-IX-Aktivität und die genetische Untersuchung gesichert werden [7].

Schweregrad	Aktivität des Gerinnungsfaktors	Blutungsereignisse
Schwer	<1 IU/dl (<0,01 IU/ml) oder <1% der normalen Aktivität	Spontane Blutungen in Gelenke oder Muskeln ohne erkennbares Trauma
Mittel	1-5 IU/dl (0,01-0,05 IU/ml) oder 1-5 % der normalen Aktivität	Gelegentlich spontane Blutungen; prolongierte Blutungen nach kleineren Traumata oder Operationen
Leicht	5-40 IU/dl (0,05-0,40 IU/ml) oder 5-40 % der normalen Aktivität	Schwere Blutungen nach großen Traumata oder Operationen; spontane Blutungen sind selten

*Tab. 1: Schweregrade der Hämophilie (modifiziert nach [6])*



## 1.2 Geschichte

Das Krankheitsbild der Hämophilie ist seit dem Altertum bekannt. Die ersten schriftlichen Aufzeichnungen stammen von Rabbi Judah und wiesen bereits auf eine vermutete Vererblichkeit hin. Dieser reglementierte im jüdischen Talmud, dass, wenn die ersten beiden Söhne einer Frau nach der rituellen Beschneidung verblutet waren, alle weiteren Söhne dieser Frau, ihrer Schwestern und Töchter nicht beschnitten werden durften [8].

Die erste Therapie der Hämophilie, nämlich „Kauterisierung“ der Wunden bei familiär gehäufte Blutungsneigung, wurde im 11. Jahrhundert von arabischem Arzt Abul Qasim al-Zahrawi („Albucasis“) beschrieben. Aus dem Jahr 1803 stammen die ersten wissenschaftlichen Beschreibungen der Hämophilie. Der Arzt John Conrad Otto beschrieb alle Symptome der erblichen Blutungsneigung und erkannte, dass nur Männer erkrankten und die Frauen Konduktorinnen waren [8].

Ihren Namen hat die Hämophilie Friedrich Hopff zu verdanken. In seiner Doktorarbeit aus dem Jahre 1822 nannte er die vererbte Krankheit, die zu tödlichen Blutungen führt, erst „Haemorrhaphialie“ (die „Liebe zur Blutung“) und kürzte sie später als „Hämophilie“ ab. Die Hämophilie wurde auch als „königliche Krankheit“ bezeichnet, da mehrere europäische Herrscherfamilien davon betroffen waren, wie zum Beispiel die englische Königin Viktoria, deren Töchter und Zarewitsch Alexej, Sohn des russischen Zaren Nikolaus II. [8, 9].

### 1.3 Klinik

Die Hämophilie macht sich durch eine erhöhte Blutungsneigung bemerkbar, die sich meistens schon im ersten Lebensjahr manifestiert. Die Patienten mit der schweren und mittelschweren Form fallen bereits durch Blutungsepisoden nach kleinen Traumen oder sogar Spontanblutungen in Gelenke, Weichteile und Muskulatur auf. Bei der schweren Hämophilie kommt es zu spontanen Blutungen, wobei mehrheitlich die Extremitätengelenke betroffen sind (circa 80 % aller Blutungen), während 13 % der Blutungen in der Muskulatur lokalisiert sind [7].

Die Blutungsereignisse zeichnen sich durch ein zweizeitiges Auftreten aus. Die Blutungen sistieren zunächst durch die intakte primäre Hämostase und treten dann aufgrund der gestörten sekundären Hämostase verzögert auf. Diese Besonderheit der „hämophilen“ Blutung betont die Bedeutung einer sorgfältigen Blutungsanamnese. Bei den leichten Erkrankungsformen sind Blutungen seltener und eher sekundär als Folge von Traumata. Bei Betroffenen mit einer Restaktivität von Faktor VIII oder Faktor IX von mehr als 25 % macht sich die Erkrankung nur durch Blutungen nach größeren Traumata oder im Routinelabor vor operativen Eingriffen bemerkbar [7].

Erste Blutungen können schon früh im Leben auftreten, beispielsweise im Rahmen einer Zirkumzision oder in seltenen Fällen auch als subgaleatisches Hämatom oder intrakranielle Blutung. Eine deutliche Hämatomneigung und erste Gelenkblutungen fallen auf, wenn die Kinder anfangen zu krabbeln oder zu laufen. Bei der schweren Form treten typischerweise rezidivierende Gelenkblutungen auf, die grundsätzlich jedes Gelenk betreffen können. Am häufigsten sind aber Knie-, Sprung-, Ellbogen-, Schulter- und Hüftgelenke betroffen. Häufig betreffen Blutungen immer dasselbe Gelenk. Bei drei oder mehr Blutungen innerhalb von sechs Monaten in dasselbe Gelenk spricht man von einem Zielgelenk oder „target joint“ [7].

Akute Gelenkblutungen sind schmerzhaft und zeigen klinisch ein lokales Ödem, eine Schwellung, eine Überwärmung und ein Erythem (siehe Abbildung 1). Rezidivierende Blutungen mit Schonhaltung und zunehmender artikulärer Immobilisierung führen längerfristig zu Muskelkontrakturen. Chronische intraartikuläre Blutungen bedingen über eine synoviale Verdickung und eine Synovitis mit gefäßreichem hyperplastischem Synovialgewebe weitere rezidivierende Blutungen. Im Verlauf führt dieser Prozess zu kar-

tilaginären und ossären Alterationen [10]. Dieser „Teufelskreis“ (siehe Abbildung 2) führt zu progredienten Gelenkdeformitäten, verbunden mit chronischen Schmerzen, die im fortgeschrittenen Stadium nur noch chirurgisch mittels Gelenkersatzes behandelt werden können [7].

Hämatome in der Muskulatur können durch Kompression von Arterien, Venen und Nerven ein sogenanntes Kompartment-Syndrom verursachen. Blutungen in den Oropharynx, das zentrale Nervensystem und das Retroperitoneum sind lebensbedrohlich und erfordern eine sofortige Behandlung. Große Hämatome im Retroperitoneum können lokal kalzifizieren und eine inflammatorische Umgebungsreaktion auslösen („Pseudotumorsyndrom“). In den Knochen, insbesondere in den langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten, können sich ebenfalls solche Pseudotumoren bilden [2].

Auch ohne dass zusätzliche Erkrankungen des Urogenitaltrakts nachweisbar wären, tritt bei älteren Hämophilen häufig eine Nierenblutung mit Hämaturie auf. Sie ist oft selbstlimitierend und erfordert allenfalls eine niedrig dosierte Faktorsubstitution, um eine Koagelbildung in der Harnblase und somit einen akuten Harnverhalt durch eine Tamponade zu vermeiden [7].

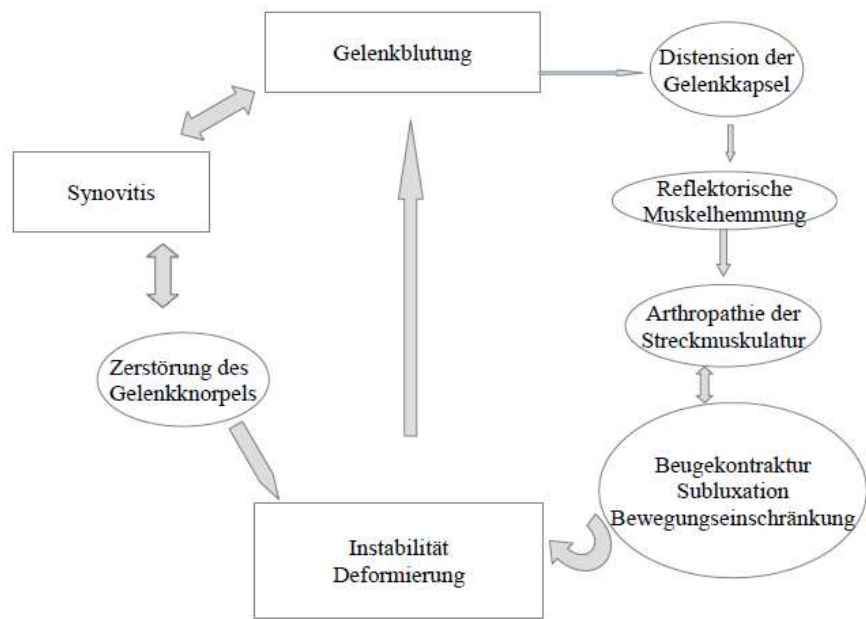


Abb. 1: Entwicklung der hämophilen Arthropathie (modifiziert nach [7])

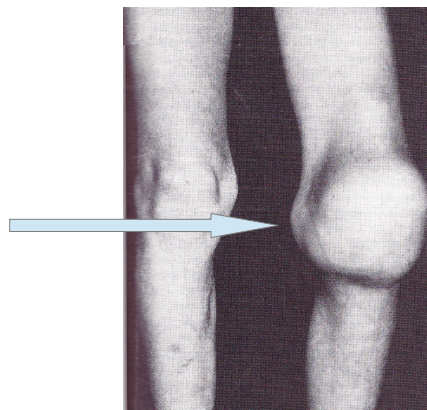


Abb. 2: Kniegelenkblutung bei Hämophilie A, schwere Verlaufsform (modifiziert nach [7])

## 1.4 Genetik

Die normale Konzentration von Faktor VIII im Plasma beträgt etwa 0,15 mg/l, bzw. 50 bis 150 %, während die Plasmakonzentration von Faktor IX etwa 5 mg/l, bzw. 70 bis 120 % oder 0,7 bis 1,2 E/ml beträgt. Der Faktor-VIII-Spiegel im Plasma wird durch verschiedene Faktoren, wie Stress oder Infektionen, beeinflusst und erhöht. Menschen mit der Blutgruppe 0 haben physiologischerweise signifikant niedrigere Faktor-VIII-Spiegel als Menschen mit anderen Blutgruppen [11]. Der X-chromosomale Erbgang führt dazu, dass fast ausschließlich Männer erkranken, da bei Frauen neben dem pathologischen ein intaktes Allel vorliegt [12].

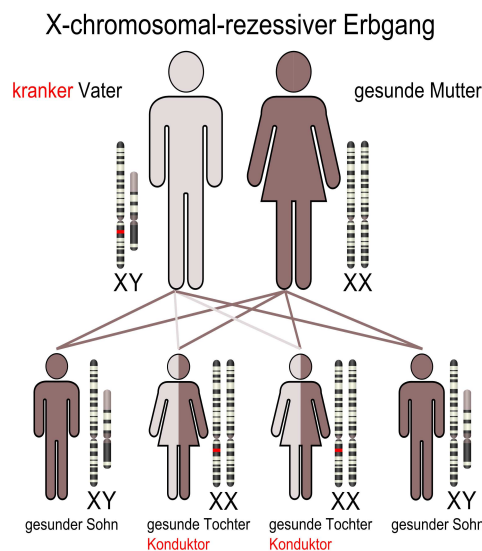


Abb. 3: X-chromosomal-rezessiver Erbgang, kranker Vater (modifiziert nach [14])

Alle Töchter eines Bluters und einer Nicht-Konduktorin sind Konduktorinnen, weil sie vom Vater das pathologische X-Chromosom erhalten, und alle Söhne sind gesund, weil sie von der Mutter nur ein gesundes X-Chromosom erhalten können. Für Töchter einer Konduktorin und eines Nicht-Bluters besteht eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, das kranke X-Chromosom zu erben und somit auch Konduktorin zu sein, und für Söhne einer Konduktorin eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, Bluter zu sein [12].

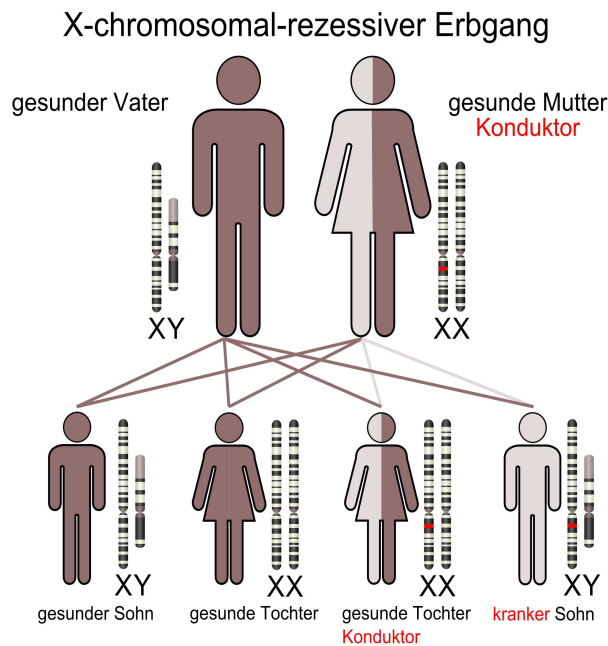


Abb. 4: X-chromosomal-rezessiver Erbgang, Mutter Konduktorin (mod. nach [15])

Konduktorinnen weisen eine diskrete Blutungsneigung auf, die sich als verstärkte Blutung während der Menstruation, nach einer Operation, einer Entbindung oder einer Zahnextraktion zeigt und durch eine verminderte Aktivität des Faktors VIII verursacht wird. [7]. Neuere Untersuchungen belegen auch gering ausgeprägte Beeinträchtigungen der Lebensqualität, vor allem in den Domänen „Schmerz“ und „Allgemeinbefinden“ [13]. In folgenden seltenen Fällen kann auch bei einer Frau eine schwere Hämophilie vorliegen:

- Homozygote Anlageträgerin (echte Bluterin): Tochter einer Konduktorin und eines Hämophilen
- Patientin mit fehlendem X-Chromosom (Genotyp X0)
- Patientin mit X-Chromosom-Inaktivierung des gesunden X Chromosoms (früher auch als „Lyonisierung“ bezeichnet)
- Patientin mit weiblichem Phänotyp und männlichem Genotyp
- Patientin mit erworbenen Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren, zum Beispiel nach Schwangerschaft oder im Rahmen onkologischer Erkrankungen [7].

Das Faktor-VIII-kodierende Gen ist auf dem langen Arm des X-Chromosoms lokalisiert (Xq 28) und besteht aus 26 Exons, während sich proximal davon das Gen für Faktor IX befindet (Xq 27,3) und aus 8 Exons besteht. Bei circa 40 bis 50 % aller Patienten, die an einer schweren Form der Hämophilie A erkrankt sind, kann eine Inversion am Intron 22 als Ursache festgestellt werden [16]. Seit der Isolation und Beschreibung des Faktor-VIII-Gens wurden insgesamt 2015 verschiedene Molekulardefekte bei 5.480 Patienten eruiert und online in Datenbanken publiziert [12, 17, 18].

Die am häufigsten detektierten Mutationen sind:

- Intron-22-Inversion (45 %)
- kleine Deletionen/Insertionen (16 %)
- Missense-Mutationen (15 %)
- Nonsense-Mutationen (10 %)
- große Deletionen (3 %)
- Spleißstellenmutationen (3 %)
- Intron-1-Inversion (1 %) [12, 19].

Bei 5,8 % der Hämophilen konnten trotz umfangreicher Untersuchungen keine Mutationen nachgewiesen werden, so dass möglicherweise noch andere Mechanismen eine Rolle für die Pathogenese spielen [20, 21, 22].

Für das Auftreten der Hämophilie B sind folgende Mutationen verantwortlich:

- Punktmutationen (Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Promotor)
- kleine Deletionen
- Spleißstellenmutationen
- große Deletionen
- große/kleine Insertionen
- Branch site und
- chromosomale Rearrangements [12, 23].

Die mit einer Hämophilie B assoziierten Mutationen sind ebenfalls in einem internationalen Register aufgeführt [24]. Durch die molekulare Untersuchung ist auch die sichere Diagnosestellung von Konduktorinnen unabhängig vom vorliegenden Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Spiegel möglich [12].



## 1.5 Pathogenese und Pathophysiologie

Die Hämostase hat zwei lebensnotwendige Aufgaben, die unterschiedlicher nicht sein können: Auf der einen Seite steht die Blutstillung, auf der anderen die kontinuierliche physiologische Gerinnungshemmung. Beide Gegenpole der Hämostase sind existenziell, um einerseits das ständige Zirkulieren des nicht koagulierten Blutes und andererseits die sofortige Blutstillung nach aufgetretenen Gefäßverletzungen zu garantieren [25]. Die Hämostase kann in drei aufeinander folgende Phasen untergliedert werden:

- primäre Hämostase
- sekundäre Hämostase
- Fibrinolyse

Diese drei Phasen stehen miteinander in Wechselwirkung. Eine strenge Trennung zwischen der primären und sekundären Hämostase besteht in vivo nicht, sondern dient lediglich dem besseren Verständnis dieser komplexen physiologischen Abläufe [26]. Ein intaktes Blutgefäßendothel grenzt die Hämostasefaktoren im Blut (Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren) vom subendothelialen Gewebe ab, sodass diese durch die Gefäße fließen, ohne aktiviert zu werden [25]. Die konstante Strömung des Blutes wird durch die Produktion verschiedener Gerinnungs- und Plättchenaggregations-Inhibitoren, Fibrinolyse-Aktivatoren sowie dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor sichergestellt [25]. Durch eine Läsion der Gefäßwand wird die physiologische Barriere zwischen den Hämostasefaktoren aufgehoben und das hämostatische System aktiviert [27].

Bei der primären Hämostase kommt es zuerst zur reflektorischen Vasokonstriktion. Der nächste Schritt ist die Adhäsion der Thrombozyten am freigelegten subendothelialen Gewebe, zum Beispiel am Kollagen und an perivasalen Strukturen entweder direkt über den Glykoprotein-Ia/IIa-Rezeptor oder indirekt mittels des von-Willebrand-Faktors (vWF) [27]. Der vWF vermittelt die Adhäsion bzw. Aggregation von Thrombozyten untereinander bzw. am Ort der Endothelläsion. Außerdem befindet er sich im Plasma und hält den Gerinnungsfaktor VIII gebunden, um ihn vor vorzeitiger Proteolyse zu schützen.

Die molekulare Beschaffenheit des an Kollagenfibrillen gebundenen vWF wird unter

Einwirkung der Scherkräfte umgewandelt. Diese Strukturveränderung ermöglicht die Bindung von Thrombozyten an den gebundenen vWF durch eines der Plättchenmembranproteine, den Glykoprotein-Ib-IX-Komplex [28].

An die Thrombozytenadhäsion schließt sich die Thrombozytenaktivierung an. Die Thrombozytenaktivierung ist verbunden mit einer begleitenden Liberation vasoaktiver und proaggregatorischer Substanzen, einer Alteration der Thrombozytenform („Shape Change“ mit Pseudopodienausbildung) sowie einer Konfigurationsveränderung der Membranlipide an der Thrombozytenoberfläche, so dass unter anderem saure, negativ geladene Phospholipide nach außen gelangen. Diese Membranzumstrukturierung ermöglicht die Bindung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren [29]. Die Aggregation der aktivierten Plättchen endet mit der Bildung eines lockeren, lokal fixierten, reversiblen Thrombozytenthrampus [25].

Die sekundäre Hämostase beinhaltet die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade. Die Aufgabe der plasmatischen Blutgerinnung ist die Formierung des festen Substrats Fibrin, das zur Fixierung des primären Thrombozytenthrampus sowie zur Verklebung der Wundflächen führt. Die Synthese von Fibrin erfolgt unter der Einwirkung des Enzyms Thrombin [25]. Mehrere Multienzymkomplexe sind an der Synthese von Thrombin beteiligt (siehe Abb. 5).

Die Bildung des Thrombins wird beim Austritt von Blut in den Extravasalraum und den nachfolgenden Kontakt des „tissue factor“ (TF) mit dem Blut hervorgerufen. Faktor VII wird durch den TF aktiviert (zum Faktor VIIa), und anschließend bilden Faktor VIIa und TF in Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$  und Phospholipiden den extrinsischen Tenase-Komplex. Dieser zellständige Komplex aktiviert den Faktor X. Der Komplex aus Faktor Xa und Faktor Va sowie  $\text{Ca}^{2+}$  und Phospholipid wird als Prothrombinase-Komplex bezeichnet und spaltet dann Prothrombin in das enzymatisch aktive Thrombin (Faktor IIa) [25, 30].

1) Der extrinsische Tenase-Komplex:

FVIIa – Tissue-Factor(TF)-Phospholipid-Kalzium



2) Der intrinsische Tenase-Komplex:

FIXa + FVIII(a)-Phospholipid-Kalzium



3) Der Prothrombinase-Komplex:

FXa – FVa-Phospholipid-Kalzium



Prothrombin → Thrombin

*Abb. 5: Drei wesentliche Komplexe der Thrombinbildung [25]*

In allen Phasen der Blutgerinnung kommen die Gerinnungsfaktoren zum Tragen. Im Allgemeinen handelt es sich bei den Gerinnungsfaktoren um Glykoproteine, die als proteolytische Enzyme oder Kofaktoren wirken. Im Plasma liegen sie in einer inaktiven Form als Proenzyme vor und erst bei Einleitung der Gerinnung werden sie in einer kaskadenartig darstellbaren Kettenreaktion aktiviert. So sind sie vor ihrer Aktivierung Substrat und nach der Aktivierung in dem nächsten Kaskadenabschnitt aktives Enzym. Um die aktive von der inaktiven Form der Gerinnungsfaktoren unterscheiden zu können, wird übereinkunftsgemäß die aktive Form mit dem Suffix „a“ gekennzeichnet. Der vWF wird von den Endothelzellen produziert, alle anderen Gerinnungsfaktoren werden hepatisch synthetisiert. Die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X verläuft Vitamin-K-abhängig [28].

Zwischen dem plasmatischen Gerinnungssystem und den Thrombozytenreaktionen bestehen zahlreiche Querverbindungen, und die plasmatische Gerinnung wird synchron

mit der Adhäsion der Blutplättchen initiiert. Die Menge an Thrombin, die in der ersten Phase der Thrombinbildung entsteht, reicht für eine relevante Fibrinproduktion nicht aus. Das im plasmatischen System gebildete Thrombin ist ein starker Thrombozytenaggregator, und zudem verstärkt es die anfängliche Gerinnungsaktivierung, weil es die Kofaktoren V und VIII sowie den Faktor XI aktiviert [25, 28].

Der Faktor IX wird zum einen durch den Faktor XIa und seinen Kofaktor, das hochmolekulare Kininogen (HMWK), und zum anderen durch den Faktor-VIIa/TF-Komplex aktiviert. So kann jetzt der aktivierte Faktor IXa zusammen mit Faktor VIIIa und Kalziumionen auf den negativ geladenen Lipiden der Thrombozytenmembran den intrinsischen Tenase-Komplex formieren, der seinerseits Faktor X aktiviert [25, 28, 29].

In der sogenannten Koagulationsphase wird durch Thrombin aus dem Plasmaprotein Fibrinogen Fibrin abgespalten. Die so entstandenen löslichen Fibrinmonomere polymerisieren zu unlöslichem Fibrin. In der letzten, der Retraktionsphase, geht das Blut durch Fibrinbildung aus dem flüssigen in einen gallertartigen Zustand über. Durch die Kontraktion der Thrombozyten wird das Volumen des Thrombus deutlich reduziert. Der aktivierte Faktor XIII vernetzt die löslichen Fibrinmonomere zu festen Fibrinpolymeren [30].

Die Aufgabe der Fibrinolyse ist es, die Blutgerinnsel wieder aufzulösen und somit die Wundheilung einzuleiten. Die Serinprotease Plasmin spaltet die Faktoren V und VIII, Fibrinogen und Fibrin. Die Auflösung von Fibrin verläuft in drei Stufen [26]:

1. Bildung von Plasminogenaktivatoren
2. Plasminbildung
3. Fibrinauflösung

## **1.6 Faktor VIII und Faktor IX**

Faktor VIII ist ein kälteunlösliches Makromolekül und ein Pro-Kofaktor, der durch Thrombin aktiviert wird. Zusammen mit dem Faktor V gehört er zur Gruppe der Akzelerationsglobuline. Die Serinproteasen Faktor Xa und Faktor IXa werden durch die Anwesenheit dieser Globuline in ihrer Aktivität beschleunigt. Im Blut bildet Faktor VIII mit seinem Trägerprotein, dem vWF, einen Komplex. Durch diese Bindung wird Faktor VIII stabilisiert und vor vorzeitiger Lyse geschützt, an seinen Wirkungsort transferiert und dort an Thrombozyten und Subendothel gebunden. Damit Faktor VIII aktiv am Gerinnungsprozessen partizipiert, ist es erforderlich, ihn durch Thrombin aus seiner Bindung an den vWF zu lösen. Die normale Halbwertszeit des Faktor VIII beträgt zwischen 8 und 12 Stunden. Fehlt der vWF, so verkürzt sich seine Halbwertszeit auf rund 2 Stunden [25].

Faktor IX ist das Proenzym der Serinprotease Faktor IXa und bildet zusammen mit dem Faktor VIIIa, Phospholipiden und Kalziumionen den intrinsischen Tenase-Komplex. Die Synthese des Faktors IX ist Vitamin-K-abhängig und findet in der Leber statt. Die Plasmakonzentration des Faktor IX beträgt 0,04  $\mu\text{mol/l}$  bzw. ca. 5 mg/l. Sein Molekulargewicht ist 57.000 Da und die Halbwertszeit wird mit etwa 25 Stunden angegeben [25].

## 1.7 Therapie und ihre Entwicklung

Die Therapie der Hämophilie A bzw. Hämophilie B erfolgt durch die Substitution von Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Konzentraten. Man unterscheidet Faktorkonzentrate, die aus menschlichem Plasma gewonnen (pd-Konzentrate, plasma derived) oder gentechnisch aus tierischen Zellkulturen hergestellt werden (r-Konzentrate, recombinant). Die rekombinanten Faktorkonzentrate der dritten Generation werden aus tierischen Zellkulturen synthetisiert (BHK = baby hamster kidney cells; CHO = chinese hamster ovary cells) und enthalten kein tierisches oder menschliches Protein mehr [31]. Die Gerinnungsfaktoren werden in Bezug auf ihre Aktivität gemessen. Die Aktivität korreliert physiologischerweise mit der Konzentration der Faktoren. Die Menge an in einem Faktorkonzentrat enthaltenen Gerinnungsfaktoren wird prinzipiell in „Einheiten“ (E) bzw. „units“ (U) angegeben.

*Definition: „Eine Internationale Einheit (IE oder IU) eines Gerinnungsfaktors ist definiert als diejenige Aktivität, die in einem Milliliter Frischplasma, gewonnen aus einem großen Spendenpool, enthalten ist.“ [31]*

Um die Wirksamkeit der Faktorkonzentratgabe zu überprüfen, sind Messungen der Wirkspiegel notwendig. Diese Verlaufskontrollen werden zu bestimmten Zeitpunkten nach der Faktorgabe durchgeführt. Die erste Messung erfolgt innerhalb der ersten Stunde nach einer Faktorgabe (nach 10 bis 30 Minuten) und wird „Recovery“-Bestimmung genannt. Mit dieser Messung wird der Höchstwert des entsprechenden Faktorspiegels erfasst. Die zweite Verlaufskontrolle sollte angepasst an die biologische Halbwertszeit stattfinden, die weiteren Kontrollen abhängig vom klinischen Bild des Patienten. Manche Situationen, wie zum Beispiel das Vorhandensein von größeren Wunden, starken Blutungen oder einer Hemmkörperbildung, erfordern eine frühere Verlaufskontrolle, um eine verminderte Halbwertszeit zu erfassen und den Patienten vor resultierenden Nachteilen zu bewahren [31]. „Generell gilt, dass eine optimale Substitutionstherapie nur dann gewährleistet ist, wenn sie so früh wie möglich, in ausreichender Dosierung und über einen ausreichenden Zeitraum erfolgt“ [31].

Abhängig vom Schweregrad der Hämophilie, vom klinischen Befinden des Patienten, von dessen Lebensumständen und -alter werden zwei Formen der Substitutionstherapie unterschieden. Wird der Faktor nur bei akuten Blutungen oder operativen Eingriffen

substituiert, spricht man von einer Bedarfsbehandlung („On-demand-Therapie“). Im Gegensatz dazu werden bei einer prophylaktischen Behandlung (blutungsverhütende Dauerbehandlung) drei Mal pro Woche oder jeden zweiten Tag 20 bis 30 E/kg KG eines Faktor-VIII-Präparats verabreicht; im Falle von Faktor IX erfolgt die Gabe aufgrund längerer Halbwertszeit zwei bis drei Mal pro Woche [32]. In der Regel erhöht 1 E/kg KG die Konzentration des jeweiligen plasmatischen Faktors um 1 bis 2 % [7].

Die Prophylaxe sollte lebenslang durchgeführt werden, da ein Absetzen der prophylaktischen Therapie in der Regel zu mehr Gelenkblutungen führt [32, 34]. Liegen bereits chronische Gelenkveränderungen vor, können höhere Dosierungen in kürzeren zeitlichen Abständen notwendig sein. Diese Dauertherapie sollte in einem Hämophiliezentrum begonnen und, nach einer entsprechenden Schulung, sobald wie möglich als ärztlich kontrollierte Heimdauertherapie von den Patienten selbst bzw. ihren Eltern zu Hause durchgeführt werden [9].

Die Indikation zur prophylaktischen Behandlung im Erwachsenenalter ist mittlerweile Standard. Dadurch werden spontane Gelenkblutungen vermieden und eine Besserung der Beschwerden erreicht. Gleichzeitig sollten die Patienten intensiv physiotherapeutisch behandelt werden, um die Beweglichkeit der Gelenke zu erhalten, dieselben zu stärken und nach Möglichkeit eine Besserung der Beschwerden zu erreichen [7].

Bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie (Restaktivität 2 bis 5 %) ist eine prophylaktische Dauerbehandlung häufig nicht erforderlich. Das Risiko einer Spontanblutung ist gering, allerdings müssen diese Patienten im Falle einer traumatischen Gelenkblutung oder im Rahmen von Operationen über längere Zeit regelmäßig substituiert werden [9]. In den letzten Jahren gab es jedoch auch Hinweise darauf, dass auch Patienten mit mittelschwerer Hämophilie von einer prophylaktischen Behandlung profitieren könnten [35].

Die leichte Hämophilie mit einer Restaktivität über 5 % bedarf in der Regel keiner dauerhaften Substitution des defizitären Faktors, allerdings kann bei wenigen Patienten mit häufigen Blutungen auch eine intermittierende Prophylaxe notwendig sein. Bei stärkeren Gelenkblutungen und operativen Eingriffen erfolgt eine konsequente Faktorsubstitution, um schwerwiegende Komplikationen zu minimieren bzw. zu eliminieren [9].

Bei der leichten Hämophilie A ist es im Falle einer milden Blutungsepisode oft möglich, die Behandlung mit Desmopressin (1-Amino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP) allein ohne Faktorsubstitution effizient durchzuführen. DDAVP ist ein synthetisches Analogon des Vasopressins und führt zur Freisetzung von Faktor VIII und vWF aus den Endothelzellen [7]. Dadurch wird die Aktivität des Faktor VIII auf das Drei- bis Fünffache des Ausgangswertes erhöht. Allerdings besteht bei zu niedrigen Ausgangswerten die Gefahr, dass kein genügend hoher Faktorspiegel erreicht wird und dennoch Blutungen auftreten. Zudem führen wiederholte Gaben zur einer Tachyphylaxie, da sich die endogenen Speicher erschöpfen. Aus diesem Grund wird empfohlen, Patienten mit milder Ausprägung der Hämophilie bei ausgeprägteren Blutungsereignissen immer mit Faktor-VIII-Konzentrat zu substituieren [36]. Die Gabe von DDAVP ist bei Kindern unter vier Jahren kontraindiziert, da sie eine Hyponatriämie und zerebrale Krampfanfällen auslösen kann [32].

Ein weiteres Therapeutikum, das Hämophiliepatienten präventiv und zur Behandlung zum Beispiel im Rahmen kleinerer Eingriffe wie Zahnextraktionen zur Verfügung steht, ist das Antifibrinolytikum Tranexamsäure. Durch eine gleichzeitige enterale und lokale Anwendung kann die Blutstillung optimiert und der Verbrauch von Faktorkonzentraten reduziert werden [36].

Grundprinzipien der Hämophilietherapie sind die Prävention und die Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen sowie Folgeschäden und somit auch die Erhaltung oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen, um die Integration der Hämophilen in das normale soziale Leben zu ermöglichen [37]. Das therapeutische Ziel ist es hierbei, die schwere Form der Hämophilie pharmakologisch in eine mittelschwere Form zu konvertieren und hierfür mit der Prophylaxe so früh wie möglich zu beginnen. Damit soll in erster Linie das Auftreten einer muskuloskelettalen Behinderung durch eine Hämophiliearthropathie verhindert werden, welche die Hauptursache der Morbidität und der Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt [1]. Dieses Behandlungsziel wird heutzutage hinsichtlich der Lebensqualität zumeist erreicht, wobei Patienten mit schwerer Hämophilie trotz adäquater Prophylaxe noch immer signifikant häufiger Gelenkblutungen erleiden [37].



Wesentliche Kriterien, die die Hämophilie-Therapie beeinflussen, sind:

- individuelle Verhaltensweisen des Patienten (Adherence, Freizeitaktivitäten)
- Lebensalter (z.B. benötigen Kleinkinder und Säuglinge wegen des höheren Plasmavolumens eine höhere Dosis/kg KG)
- individuelle Vorgeschichte des Krankheitsverlaufs
- Schweregrad
- Hemmkörperbildung
- individuell unterschiedliche Recovery und Halbwertszeit der Faktorpräparats
- Nebenwirkungen der Therapie
- aktuelle klinische Situation
- Häufigkeit und Ort der Blutung
- jeweiliger Zustand der Gelenke
- Begleiterkrankungen wie Leberleiden oder Infektionserkrankungen (insbesondere HCV, HBV und HIV)
- Behandlungsanlass
- soziale Situation
- Patientenwille
- ärztliche Erfahrung [32].

Der Grundstein der modernen Hämophilietherapie wurde zu Beginn der 1950er Jahre mit der Entwicklung der Plasmafraktionierung durch Edwin Cohn gelegt, ein weiterer Durchbruch war die Einführung der Kryopräzipitation durch Judith Pool im Jahr 1965 [8]. Durch die Fortschritte in der Faktorproduktion ist seit den frühen 1980er Jahren in den Industrieländern eine suffiziente Versorgung der Patienten mit Faktorkonzentraten gewährleistet [38].

Für große Rückschläge sorgte allerdings die massenhafte Übertragung schwerer Virus-erkrankungen durch Blutprodukte, vor allem von HIV und Hepatitis. Abhilfe schaffte die Einführung gentechnischer Herstellungsmethoden im Jahr 1993. Diese wurden seitdem stetig weiterentwickelt und verbessert, so dass nun hochreine und sichere Präparate aus Zellkulturen ohne Anteile menschlichen oder tierischen Ursprungs zur Verfügung stehen [8, 39].

Zusätzlich zu den herstellungstechnischen Fortschritten konnte in den letzten 20 Jahren auch bewiesen werden, dass eine prophylaktische Therapie im Vergleich zu einer On-demand-Therapie mit einer deutlich niedrigeren Zahl an Gelenkblutungen einhergeht [40]. Bereits seit mehr als 40 Jahren wird eine solche Prophylaxe in Nordeuropa [41], in den vergangenen beiden Jahrzehnten zunehmend auch in anderen europäischen Ländern und Nordamerika durchgeführt [42]. Es konnte auch gezeigt werden, dass junge Hämophiliepatienten, die eine prophylaktische Therapie erhielten, eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität haben als Patienten, die eine On-demand-Behandlung erhielten [43, 44, 45]. Sogar für deren Angehörige konnte eine verbesserte Lebensqualität belegt werden [46].

Erwiesen ist zudem, dass ein Beginn der Prophylaxe vor dem zweiten Lebensjahr oder nach nicht mehr als einer Gelenkblutung dazu führt, dass bei den betroffenen Kindern deutlich weniger arthropathische Veränderungen auftreten [47, 48]. Je früher hierbei mit der vollen Prophylaxe im Sinne einer dreimal wöchentlichen Faktorsubstitution begonnen wird, desto seltener kommt es zu Gelenkblutungen. [49]. Im Erwachsenenalter erleiden Patienten, die vor dem dritten Lebensjahr mit der Prophylaxe begonnen haben, seltener Gelenkblutungen und haben eine bessere Lebensqualität als Patienten mit späterem Prophylaxebeginn oder On-demand-Therapie [50, 51]. Die prophylaktische Therapie sollte vor dem Auftreten der ersten Gelenkblutung und vor der Ausbildung eines Zielgelenks („target joint“) begonnen werden [52, 53, 54, 55, 56].

Die Prävention und die Reduktion der klinischen Auswirkungen der Arthropathie, welche durch die Prophylaxe erzielt wurden, ermöglichten den erkrankten Kindern und Jugendlichen ein normales Leben und eine normale psychosoziale Entwicklung einschließlich regelmäßigen Schulbesuchs, körperlicher Aktivitäten und der daraus folgenden sozialen und beruflichen Perspektiven [57]. Wegen ihrer Überlegenheit hinsichtlich der klinischen Ergebnisse und der sozialen Vorteile empfehlen die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die World Federation of Haemophilia (WFH) seit 1994 die prophylaktische Therapie als die Behandlungsmethode der ersten Wahl [1].

Die Überlegenheit der Prophylaxe gegenüber der On-demand-Therapie bei Kindern und Jugendlichen konnte in zwei prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studien bestätigt werden und ist somit als evidenzbasierter Therapiestandard anzusehen [54, 55, 58]. Diese erbrachten für die prophylaktische Therapie „einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen“ [59]. Für einen Zusatznutzen hinsichtlich Gesundheitszustand, Schmerz, Gesamtmortalität, lebensbedrohlicher Blutungen, Gelenkfunktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität konnten aufgrund fehlender, unzureichender oder nicht verwertbarer Daten hingegen keine Hinweise festgestellt werden [59].

Während die Überlegenheit der Prophylaxe gegenüber einer On-demand-Therapie bei Kindern vor allem im Hinblick auf die Reduktion von Gelenkblutungen in mehreren Studien gezeigt werden konnte [34, 43, 54, 55, 58, 60, 61], konnte dies für Erwachsene mangels ausreichender Datenlage lange Zeit nicht eindeutig belegt werden und wurde kontrovers diskutiert [32, 62]. Seit 2015 wird gemäß des Berichts „Therapie von Hämophiliepatienten“ [59] eine evidenzbasierte Empfehlung der prophylaktischen Behandlung im Erwachsenenalter auf der Grundlage einer randomisiert-kontrollierten Studie ausgesprochen [62].

So gibt es für eine prophylaktische im Vergleich mit einer On-demand-Behandlung „einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen, einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes (...) sowie hinsichtlich des Schmerzes“ und „keinen Hinweis für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gelenkfunktion aufgrund fehlender Daten, sowie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität, lebensbedrohlicher Blutungen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ [64].

Positive Effekte der späten sekundären Prophylaxe gegenüber der On-demand-Therapie konnten bei Adoleszenten und Erwachsenen ebenfalls belegt werden [65, 66]. Die Patienten unter Prophylaxe erlitten eine signifikant niedrigere Anzahl an Gelenkblutungen und Blutungen im Allgemeinen [67] und entwickelten signifikant weniger Zielgelenke („target joints“) [68, 69]. Sogar wenn bereits schwerere Gelenkschäden im Sinne einer Hämophiliearthropathie aufgetreten sind, konnten Vorteile einer spät beginnenden Prophylaxe erwiesen werden [66, 70, 71, 72, 73, 74, 75].

Durch die Fortschritte der Therapie mit einer immer besser beherrschbaren Situation hinsichtlich Gelenkblutungen und sonstiger schwerer Blutungskomplikationen gerieten andere Themen in den Fokus der Hämophilieforschung. Das verbesserte Langzeitüberleben unter Vermeidung einer weitgehenden Invalidisierung ließ es zu, dass sich seit der Jahrtausendwende diverse Studiengruppen mit unterschiedlichen Aspekten der Lebensqualität befassten. Es konnte gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die prophylaktische Therapie ebenfalls signifikant verbessert wurde [76].

Zur psychometrischen, multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität wurden validierte Fragebögen für pädiatrische und erwachsene Patienten entwickelt, um diverse Dimensionen von Lebensqualität zu erfassen [77, 78, 79, 80]. Unterschieden werden konnte hier zwischen körperlicher Gesundheit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Gelenkschädigung, Schmerz, Zufriedenheit mit der Behandlung, emotionaler Rolle, mentaler Gesundheit und sozialer Eingebundenheit [81, 82]. Durch gezielte Analysen konnten Bereiche identifiziert werden, in denen einzelne Patienten besonders profitieren konnten [83]. Es zeigte sich, dass gewisse Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besonders gut beeinflussbar sind. So erwiesen sich physische Aspekte als deutlich besser durch eine Intervention positiv veränderlich als psychosoziale Aspekte [84].

Ältere Patienten, die in den 1940er Jahren oder früher geboren wurden und insbesondere in jungen Jahren nicht oder nicht ausreichend mittels Substitutionstherapie behandelt wurden, erlebten vor allem aufgrund eines signifikant schlechteren orthopädischen Status als gesunde Referenzprobanden im fortgeschrittenen Erwachsenenalter deutliche Behinderungen und Limitationen der Lebensqualität [85]. Bei Kindern, die in den 1990er Jahren geboren wurden, konnten aufgrund der zeitgemäßen Prophylaxe und der überwiegend im häuslichen Rahmen stattfindenden Behandlung hingegen zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen wer-

den [86]. Auch neueste Daten bestätigen die Unterschiede zwischen Erwachsenen und Jugendlichen. Letztere hatten im Vergleich geringere Gelenkschäden und eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität [87, 88].

Die meisten prospektiven Studien mit validierten Instrumenten zeigten bei erwachsenen Patienten unter Prophylaxe positive Trends für eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität [89]. Durch Faktorpräparate, die nicht gekühlt werden müssen und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen, müssen Hämophiliepatienten bei umsichtiger Planung auch auf Reisen kaum noch Einschränkungen auf sich nehmen [90, 91].

Spezifische motorische Testungen verschiedener Funktionsgruppen des Bewegungsapparates detektierten bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie dennoch signifikante Einschränkungen [92]. Ältere Kinder, Kinder unter On-demand-Therapie und solche mit schwerer Hämophilie sind von diesen in besonderem Maße betroffen [93]. Erwachsene Hämophiliepatienten nahmen ihre eigene körperliche Leistungsfähigkeit subjektiv als wesentlich eingeschränkter wahr als Gesunde [94]. Die Autoren verwiesen auf die Notwendigkeit, spezifische Übungsprogramme zur Kompensation dieser Defizite zu entwickeln [94, 95]. Sportliche Betätigung erwies sich als positiv hinsichtlich einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und körperlichen Leistungsfähigkeit sowohl für pädiatrische [96] als auch für erwachsene Patienten [97].

Zeitgemäße Behandlungskonzepte verfolgen zunehmend einen fächerübergreifenden Ansatz: „Die moderne Hämophiliebehandlung ist komplex und schließt u.a. die klinisch-hämostaseologische, labordiagnostische, orthopädische, krankengymnastische und psychosoziale Betreuung ein. Als optimal ist daher die Anbindung der Patienten an sogenannte Comprehensive Care Center (CCH) anzusehen.“ [8]. Aufgabe dieser Zentren ist neben der multidisziplinären Behandlung auch eine Kompetenzbündelung im Hinblick auf Forschung und Aufklärung [98]. Europäische Leitlinien zur Zertifizierung von Hämophiliezentren sollen zum Abbau von Unterschieden in der Versorgung zwischen den europäischen Staaten beitragen [99].

## 1.8 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der heutigen Behandlung der Hämophilie A und B gehören allergische Reaktionen mit Symptomen wie Hautausschlägen, asthmatischen Beschwerden und Kreislaufreaktionen, sowie eine Erhöhung der Körpertemperatur. Seitdem hochkonzentrierte Faktorkonzentrate verwendet werden, sind diese unerwünschten Wirkungen jedoch sehr selten geworden [2, 59]. Ebenfalls sehr selten treten thromboembolische Komplikationen auf [2].

Langfristige unerwünschte Wirkungen der Substitutionstherapie sind Virusinfektionen wie HIV, chronische Hepatitiden und Infektionen mit dem humanen Parvovirus B19. Die Zahl der Hämophilen, die mit HIV infiziert wurden, stieg zwischen 1979 und 1986 auf 50 % aller behandelten Patienten an [2]. Seit 1985 wurden erfolgreich verschiedene Verfahren zur Virusinaktivierung und Viruselimination eingeführt. Dies führte dazu, dass es seitdem nur noch sehr selten zu einer Übertragung viraler Infektionen durch Plasmaderivate kam. Seit 1993 rekombinant hergestellte Faktorkonzentrate auf den Markt kamen, traten keine neuen, durch Präparate übertragenen Virusinfektionen mehr auf [8].

Die schwerwiegendste Komplikation der heutigen Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten ist die Entwicklung von Alloantikörpern gegen den verabreichten Faktor VIII bzw. Faktor IX. Bei den Patienten, die an der schweren Form der Hämophilie A bzw. Hämophilie B leiden, beträgt das Risiko einer Hemmkörperbildung 20 bis 30 % [16] respektive 2 bis 5 % [100]. Dieses Risiko wird relevant durch den Mutationstyp beeinflusst. Die Prävalenz des Hemmkörperrisikos liegt für die Hämophilie A bei 88% bei Vorliegen von großen Deletionen mehrerer Domänen, bei 31 % im Falle von Nonsense-Mutationen, bei 25 % für große Deletionen einzelner Domänen, bei 21 % bei Vorliegen einer Intron-22-Inversion (der mit 49,2 % mit Abstand am häufigsten vorkommenden Mutation bei der Hämophilie A), bei 16 % für kleine Deletionen oder Insertionen und bei 5 % für Missense-Mutationen [16, 19].

Die Wahrscheinlichkeit der Hemmkörperbildung hängt auch von der körpereigenen Produktion des Faktors VIII ab. Bei Patienten, bei denen es aufgrund des Mutationstypen zum vollständigen Fehlen des Faktors VIII kommt, treten häufiger Hemmkörper auf als bei Patienten, die ein wenn auch funktionsloses Faktor-VIII-Protein bilden. Die en-

dogene Bildung des Faktor-VIII-Proteins ermöglicht die Entwicklung einer natürlichen Immuntoleranz gegen das therapeutisch eingesetzte Faktorkonzentrat [101].

Die Hemmkörper treten meist nach 10 bis 15 Behandlungstagen auf. Das Risiko einer Hemmkörperbildung sinkt mit Zunahme der Substitutionstage. Die gegen den Gerinnungsfaktor gebildeten Alloantikörper führen zur Neutralisation und Unwirksamkeit desselben. In Anbetracht dieser Tatsachen ist es wichtig, bei einem fehlenden oder sinkenden Substitutionserfolg (d. h. der Faktorspiegel steigt nicht an, die Blutung dauert trotz adäquater Therapie an oder der Faktorverbrauch steigt) das Auftreten von Hemmkörpern diagnostisch zu überprüfen [2]. Diese werden mittels Plasmamischversuchs nachgewiesen und die Konzentration der aktiven Antikörper durch Bestimmung der Bethesda-Einheiten charakterisiert. Eine Bethesda-Einheit (BE) ist als die Inhibitormenge definiert, die in einem Milliliter Normalplasma die Faktoraktivität um 50 % reduziert [28]. Je nach Inhibitortiter wird zwischen „high responder“ (Inhibitortiter über 5 BE) und „low responder“ (Inhibitortiter unter 5 BE) differenziert.

Die Therapie der Hemmkörper-Hämophilie beinhaltet einerseits symptombezogene Maßnahmen zur Behandlung akuter Blutungsereignisse, andererseits die sogenannte Immuntoleranztherapie (ITT) zur anhaltenden Eradikation der Inhibitoren, die unverzüglich einzuleiten ist [2]. Dabei handelt es sich um eine Therapie mit sehr hohen Dosierungen von Faktor VIII zum Erreichen einer Immuntoleranz (übliche Dosis: 2 mal 100 IE/kg KG/Tag) [32]. Ein früher Beginn der Prophylaxe mit niedrig dosiertem Faktor VIII (25 IE/kg KG/Woche) kann während der ersten 20 bis 50 Expositionstage bei nicht vorbehandelten Patienten („previously untreated patients“, PUP) zu einer drastischen Reduktion der Hemmkörperinzidenz führen [102].

Die Behandlung von Blutungen mit hohem Faktorverbrauch, zum Beispiel im Rahmen von Operationen, erhöht das Risiko einer Hemmkörperentwicklung. Um das Inhibitorrisiko zu minimieren, sollten Risikosituationen wie zum Beispiel Operationen und Blutungen mit einem hohen Faktorverbrauch bei kleinen Kindern mit schwerer Hämophilie A vermieden werden, indem wenn möglich Operationen aufgeschoben und stärkere Blutungen durch eine frühzeitige Prophylaxe vermieden werden [103]. Die Berücksichtigung dieser Vorgaben, die die Herausforderungen für das Immunsystem der Patienten reduzieren, führt mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Immuntoleranz gegen den Faktor VIII ohne Autoantikörperentwicklung [104].

## 1.9 Aktuelle Herausforderungen und Blick in die Zukunft

Die Entwicklungen in der Medizin haben dazu geführt, dass sich die Hämophilie von einer in der Regel tödlichen zu einer meist gut behandelbaren, chronischen Krankheit gewandelt hat. Dank der frühen und regelmäßigen prophylaktischen Behandlung können Hämophile ein großteils normales Leben führen und ohne schwere körperliche Behinderung ein hohes Lebensalter erreichen [105]. Aber leider ist es immer noch nicht möglich, die Krankheit kausal zu heilen [9]. Die gegenwärtige Weiterentwicklung der Therapie fokussiert neben einem frühen Prophylaxebeginn und einer Minimierung der Immunogenität der Konzentrate auf folgende Aspekte [37, 106, 107]:

- Die Halbwertszeit (HWZ) der Faktorkonzentrate soll verlängert werden, um die Intervalle zwischen den Einzelgaben zu verlängern und so die Substitutionsfrequenz zu reduzieren und/oder höhere Talspiegel zu erreichen [108, 109].
- Je nach Behandlungsziel, ökonomischen Ressourcen, Gegebenheiten des venösen Zugangswegs sowie Pharmakokinetik sollte die prophylaktische Therapie zunehmend individualisiert werden [110, 111].
- Die Behandlung soll möglichst durch multiprofessionelle Expertenteams im Rahmen sogenannter „Comprehensive Care Centers“ (CCC) erfolgen, um die Lebensqualität und Funktionalität in allen Dimensionen zu verbessern [1, 112].
- Die Therapiekosten sollen gesenkt und die Verfügbarkeit der Therapie verbessert werden [113].

Die individuelle Pharmakokinetik der Patienten, die neben Alter, Gelenkstatus und Komorbiditäten eine Schlüsselrolle für die interindividuelle Varianz des Faktorbedarfs spielt, steht seit längerem im Fokus der Therapieforschung. Erste Untersuchungen zur Pharmakokinetik datieren aus der Mitte der 90er Jahre, seither beschäftigte sich eine Vielzahl von Studien mit der individuellen Dosisfindung [114]. Es zeigte sich, dass die interpersonellen Unterschiede der Faktoraktivität in erster Linie von der jeweiligen Halbwertszeit des verabreichten Faktorkonzentrats sowie von der Dosisfrequenz abhängen [115, 116]. Zudem fanden sich Hinweise, dass Erwachsene gewichtsbezogen weniger Faktor VIII benötigen als Kinder [117]. Als wesentlicher Grund hierfür erwies sich die Tatsache, dass Kinder durchschnittlich eine höhere Clearance für Faktor VIII und



dadurch kürzere Halbwertszeiten aufweisen [118]. Die Abnahme der Clearance und die Zunahme der Halbwertszeit lässt sich als kontinuierliche Funktion beschreiben [119].

Patienten unter einer sogenannten maßgeschneiderten Prophylaxe ("PK-tailored prophylaxis") erlitten gegenüber solchen unter On-demand-Therapie signifikant seltener Blutungsereignisse pro Jahr und waren weniger durch Schmerzen eingeschränkt, die gemessene Lebensqualität war ebenfalls höher [120]. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Blutungsereignissen und des Faktorverbrauchs erwies sich die an die Pharmakokinetik adaptierte Prophylaxe gegenüber einer Standardprophylaxe als nicht unterlegen [121, 122]. In Einzelfällen konnte im Vergleich zur Standardprophylaxe sogar der Faktorverbrauch reduziert werden [123].

Bisher wird die individuelle Pharmakokinetik unter Studienbedingungen noch relativ aufwändig durch die Messung der Faktor-VIII-Spiegel an 9 [119, 120] bis 10 Messzeitpunkten [121] ab einer Stunde bis 48 Stunden post infusionem (= „Präinfusions-Level“) bestimmt. Durch die Inhomogenität der Methoden ergibt sich eine stark eingeschränkte Vergleichbarkeit der bisher verfügbaren Studienergebnisse. Eine Vereinfachung der Untersuchungsmethode ist wünschenswert und wahrscheinlich möglich [124]. So erbrachte eine mathematische Reduktion auf fünf Messzeitpunkte keine Veränderung der Vorhersagegenauigkeit hinsichtlich Clearance und Halbwertszeit [119]. Einen weiteren Schritt zur Vereinfachung versprechen populationsbasierte Computermodelle, die eine Prädiktion der individuellen Pharmakokinetik durch Simulation von Dosierungen und Talspiegeln ohne die intensive herkömmliche Messreihe erlauben [112, 125].

Als Konsens gilt inzwischen, dass mindestens ein Faktor-VIII-Talspiegel von größer als 1 % angestrebt werden sollte [114], weil die Rate spontaner Blutungsereignisse bei einem geringeren Spiegel stark erhöht ist [126]. Welches tatsächlich der ideale Talspiegel ist, der sicher Blutungsereignisse verhindern kann, ist nach wie vor nicht endgültig bestimmt [120]. So konnte mittels Magnetresonanztomografie gezeigt werden, dass trotz regulär durchgeführter Standardprophylaxe und klinisch unauffälligem Gelenkstatus bei vielen Patienten morphologische Frühveränderung der Gelenke nachweisbar sind [127] und deswegen prinzipiell davon ausgegangen werden muss, dass Patienten unter der bisherigen Standardprophylaxe unterbehandelt sind [128].

Als Zieltalspiegel wird heute eine Faktor-VIII-Aktivität von 3 bis 5 % angestrebt. Die

Rate von Gelenkblutungen verringert sich ab einer Faktor-VIII-Aktivität von 12 % auf nahezu Null [129]. Manche Autoren postulieren eine notwendige Aktivität von 15 %, um jegliche Blutung auszuschließen [130, 131]. Derart hohe Faktorspiegel zu erreichen, ist mithilfe der klassischen Prophylaxeregimes kaum vorstellbar, da eine derartige Therapie sehr teuer wäre und das Gesundheitssystem stark belasten würde. Darum werden innovative Regimes beforscht. Vorgeschlagen wurden beispielsweise Schemata mit täglicher Verabreichung (sogenanntes „low-dose daily treatment“) [117]. Dies kann mit einer Kostenreduktion einhergehen, wird jedoch von den Patienten wegen der häufigen Injektionen als unangenehm empfunden [132]. Dem Patientenkomfort zuträglicher wären wiederum möglichst große Dosisintervalle [133].

Der derzeit vielversprechendste Weg zu höheren Talspiegeln bei zugleich höherem Patientenkomfort durch eine geringere Dosisfrequenz ist die Entwicklung von Faktorpräparaten mit verlängerter Halbwertszeit [134]. In den letzten Jahren wurden rekombinante Faktorpräparate in die klinische Anwendung eingeführt, die gegenüber herkömmlichen Faktorpräparaten im Falle der Hämophilie B eine bis zu fünffach [135, 136, 137] und im Falle der Hämophilie A eine 1,2- bis 1,5-fach verlängerte Halbwertszeit aufweisen [138, 139, 140]. Für diese konnte gezeigt werden, dass die Verlängerung des Dosisintervalls nicht zu einer Zunahme der Blutungsfrequenz führt [141, 142].

Die Höhe der Talspiegel beeinflusst allerdings nicht allein den Erfolg der Prophylaxe, vielmehr sind individuelle Gegebenheiten wie das Alter bei Prophylaxebeginn, der Lebensstil, die Adherence sowie die Festigkeit der Gelenkknorpel zu berücksichtigen [143]. Erkenntnisse hierüber könnten in Zukunft zu einer maßgeschneiderten und kosteneffektiven Prophylaxe führen, bei der für den einzelnen Patienten die niedrigstmögliche Dosis definiert wird, unter der keine erhöhte Blutungsneigung auftritt [144]. Dazu gehören neben der Bestimmung der individuellen Pharmakokinetik auch die Optimierung der Früherkennung von Gelenkveränderungen durch die bildgebenden Methoden Sonographie [145] und Magnetronanztomographie [146, 147, 148]. Möglicherweise wird zudem die Anwendung komplexer Gerinnungsanalysen in die Therapieplanung miteinbezogen, um komplexere Informationen über das Gerinnungspotential zu erhalten und eine Vorhersage des Blutungs-Phänotyps treffen zu können [149]. Supportive Behandlungen durch multiprofessionelle Expertenteams inklusive Physiotherapeuten, Orthopäden [112] und Psychologen [150] sind für einen optimalen Behandlungserfolg unabdingbar. Auch die Kommunikation zwischen Patienten und Behandlungsteam und

eine entsprechende Edukation über notwendige Verhaltensadaptation beeinflussen das Therapieergebnis [151, 152].

Gleichzeitig gewinnen gesundheitsökonomische Fragestellungen an Bedeutung. Sowohl die Standardprophylaxe als auch neuere maßgeschneiderte Regimes verbessern das klinische Ergebnis und können den Beginn und die Progredienz von muskuloskelettalen Läsionen verzögern [153]. Sie erhöhen zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu einer On-demand-Therapie klar, gehen jedoch auch mit substantiell höheren Therapiekosten einher [153, 154, 155, 156]. Es war darum erforderlich, den Nachweis zu erbringen, dass trotz höherer primärer Therapiekosten eine Kosteneffizienz besteht, also die Einsparungen durch verhinderte Spätfolgen die Therapiekosten übersteigen [153, 157]. Die Studien, die sich mit der Kosteneffizienz befassten, wiesen große Unterschiede in den Ergebnissen auf, die unter anderem durch unterschiedliche Annahmen bezüglich Zeithorizont, Prophylaxeregime, Zielparameter und Faktorkosten bedingt waren [158]. Inzwischen gilt jedoch als gesichert, dass in den meisten Szenarien eine Kosteneffizienz der Prophylaxe gegenüber der On-demand-Therapie gegeben ist [159, 160, 161, 162, 163].

Vor allem angesichts der hohen Kosten der prophylaktischen Therapie dauerte es trotz erwiesener Vorteile Jahrzehnte, bis diese sich als Standardtherapie zumindest in den Ländern durchsetzte, deren Gesundheitssysteme genügend belastbare Ressourcen zur Verfügung hatten [164]. So erhalten nach neuesten Daten in den USA auch heute noch nur 56 % der Patienten mit schwerer Hämophilie eine prophylaktische Behandlung [165]. Je nach Autor werden die Kosten auf das Zwei- bis Dreifache der On-demand-Therapie geschätzt [53, 166]. Eine Kostenanalyse in mehreren europäischen Ländern erbrachte einen eingesetzten Betrag von 6.650 bis 14.140 Euro pro verhindertem Blutungsereignis [155].

Zu den jährlichen Kosten für die prophylaktische Behandlung werden in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse veröffentlicht, die von den landesspezifischen Kosten für Faktorkonzentrate, den jeweils vorherrschenden Therapieregimes und nicht zuletzt auch vom Zeitpunkt der Datenerhebung abhängen [162]:

- 90.000 bis 145.000 US-Dollar pro Jahr und Patient [167, 168]
- durchschnittlich 117.732 Euro pro Jahr und Patient [85]
- 130.000 bis 162.000 Euro pro Jahr und Patient [169]
- bis zu 300.000 US-Dollar pro Jahr [165]
- durchschnittlich 1.156 Euro pro Kilogramm Körpergewicht und Jahr; spezifiziert nach Form der Hämophilie für Patienten mit Hämophilie A 970 Euro, für Patienten mit Hämophilie B 1.760 Euro; nach Altersgruppe für pädiatrische Patienten 2.614 Euro und 913 Euro für Erwachsene [170].

Die jährlichen Therapiekosten pro Person in Europa differieren nach 2016 veröffentlichten Daten je nach Staat zwischen durchschnittlich 6.660 Euro in Bulgarien und 194.490 Euro in Deutschland [171]. 90 % der Therapiekosten entfallen auf die Medikamente [171]. Aus gesundheitsökonomischen Gründen wäre eine Reduktion der kostenintensiven Therapie im jungen Erwachsenenalter effizient, sofern es dadurch zu keiner signifikanten Erhöhung des Blutungs- und Gelenkdeformierungsrisikos kommt [172]. Auf der anderen Seite steht das Bestreben, die Prophylaxe unverändert fortzuführen, um einen möglichst guten Zustand der Gelenke des Patienten zu erhalten [173, 174].

Eine Metaanalyse erbrachte Hinweise darauf, dass eine sogenannte intermediäre prophylaktische Therapie im Vergleich zur On-demand-Therapie bei gleichen Kosten bessere Ergebnisse erbringt, eine intensive Prophylaxe bei doppelt so hohen Behandlungskosten die Behandlungsergebnisse jedoch nur geringfügig verbessert [175]. Dies wurde in jüngerer Zeit erneut bestätigt. So resultierten Hochdosisregimes bis zum 24. Lebensjahr in einer geringfügigen Reduktion von Blutungsfrequenz und der Ausbildung einer Arthropathie im Vergleich zu Regimes mit intermediärer Dosierung, die Lebensqualität war jedoch vergleichbar. Die Kosten der Hochdosistherapie von 179.600-297.900 Euro pro Patient und Jahr überstiegen die der intermediären Therapie um 66 bis 73 % [176].

Es ist davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Hämophiliepatienten die Substitutionsfrequenz und/oder Dosishöhe reduzieren oder die prophylaktische Therapie sogar ganz beenden könnte, ohne dadurch einen wesentlichen gesundheitlichen Nachteil zu erleiden [177, 178]. Die hauptsächliche Herausforderung der zukünftigen Hämophilie-therapie wird es sein, diese Subgruppe zu identifizieren. Um diese nicht unnötig zu gefährden, müssen geeignete Prädiktoren erarbeitet werden [176, 179]. Bisher fehlen valide Schätzungen über die Kosteneffizienz solcher modifizierten Prophylaxeregimes [180, 181]. Außerdem ist eine systematischere Erfassung der Behandlungsergebnisse notwendig [182, 183, 184].

Besonders schwierig sind indirekte positive Auswirkungen der Prophylaxe zu messen, wie etwa soziale Vorteile durch regulären Schulbesuch und die Teilnahme am Arbeitsleben [185]. Die Adherence unter den Hämophiliepatienten ist relativ hoch, und geringe Abweichungen von strikter Adherence scheinen nicht unmittelbar zu vermehrten Gelenkblutungen zu führen [186]. Mutmaßlich würde der einzelne Patient von einer Individualisierung des Behandlungsregimes profitieren, da er eine Optimierung seiner Therapie erhalten würde, was wiederum zu einer verbesserten Akzeptanz und Adherence führen kann [62, 187]. Um dies zu belegen, müsste eine systematische Erfassung der Adherence der Patienten erfolgen [188].

Gründe für unzureichende Adherence sind häufig Kosten im Sinne eines je nach Gesundheitssystem vom Patienten aufzubringenden Selbstbehalts, Schwierigkeiten mit dem venösen Zugangsweg, sowie die zeitintensive Behandlung vor allem bei hoher Dosisfrequenz [189]. Eine Reduktion der Dosisfrequenz wird von vielen Patienten als wesentlich zur Steigerung der Therapieakzeptanz genannt [164, 190]. Erfolgversprechende Gesamtkonzepte zur Steigerung von Adherence und Kosteneffizienz (sogenannte „disease management programmes“) wurden inzwischen beschrieben [191]. Es wird gefordert, dass gesundheitserzieherische Maßnahmen, Aufklärung und die periodische Erfassung der Adherence in die Standardtherapie mit aufgenommen werden, um die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Prophylaxe zu erhöhen [192, 193]. Eine höhere Adherence seitens der Patienten kann wiederum zu einer höheren Bereitschaft der behandelnden Ärzte führen, die Prophylaxe zu verschreiben, wie eine Studie für die USA zeigte [193]. In Deutschland wird allerdings ohnehin ausschließlich die Prophylaxe rezeptiert.

Die Hämophilie, das zugehörige Gen und das Protein sind ausgezeichnet erforscht, so dass die Erkrankung ein sehr gutes Modell für eine Gentherapie repräsentiert [194]. Die Weiterentwicklung der Gentherapie hat in den letzten Jahren stetig stattgefunden, zur Einführung in die klinische Praxis kam es jedoch bisher nicht [195]. Es wird sicherlich noch Jahre bis Jahrzehnte dauern, bis eine sichere, erprobte Gentherapie in der Behandlung der Hämophilie zur Verfügung steht [196, 197].

## 1.10 Zielsetzung

Noch vor etwa 20 Jahren führte die unzureichend behandelte Hämophilie häufig bereits vor dem 20. Lebensjahr zu einer schwerwiegenden Invalidität. Nach Erreichen des Schulalters war das Vollbild der hämophilen Arthropathie mit schwerer Behinderung, Gehunfähigkeit und somit dem Verlust nahezu jeglicher üblicher Ausbildungs- und Arbeitsmöglichkeiten meist bereits voll ausgeprägt [2]. Die heutige Prophylaxe ermöglicht den Patienten eine annähernd normale Lebenserwartung und einen weitgehend uneingeschränkten Aktionsradius im Alltag. Diese enorme Verbesserung der Lebensqualität ist auch mit einer verbesserten beruflichen Perspektive verbunden [2].

Hinsichtlich der sozialen Partizipation ist die Datenlage spärlich. Die wenigen vorliegenden Zahlen lassen sich allerdings als Erfolg der modernen Therapieregimes interpretieren. So ist die Arbeitslosenquote unter Hämophiliepatienten nicht höher als die der gesunden Vergleichspopulation, die Quote der Vollzeitbeschäftigten liegt bei 88 %, und innerhalb eines Fünfjahreszeitraums fielen bei 86 % der Hämophiliepatienten keine krankheitsbedingten Fehltage an [176]. Dies lässt allerdings auch den Schluss zu, dass Untergruppen noch einer Therapieoptimierung bedürfen. Insgesamt ist eine wesentlich solidere Datengrundlage vonnöten.

Die Therapie im Kindesalter erfolgt entsprechend des Wachstums gewichtsadaptiert, blutungsorientiert sowie angepasst an die individuelle Pharmakokinetik und den angestrebten Talspiegel, so dass die Therapie in ihrer Dosis und/oder Häufigkeit während des Heranwachsens kontinuierlich gesteigert wird. Beim Erreichen der körperlichen Reife kommt es in der Regel nicht mehr zu größeren Änderungen des Körpergewichts. Zudem sind die Knochen und Gelenke ausgewachsen und nicht mehr so anfällig für Blutungen wie in der Wachstumsphase. Aufgrund dieser Tatsachen ergibt sich ein relativ gleichbleibender Bedarf an Faktorkonzentraten ab dem Ende der Pubertät.

Bisher liegen allerdings nur sehr wenige Daten zur Prophylaxe bei jung-erwachsenen Hämophiliepatienten vor, so dass zur Zeit keine gesicherten Empfehlungen über ein optimales Therapieregime im Jugend- und jungen Erwachsenenalter existieren [64]. Hier besteht ein dringender Bedarf an weiteren Daten, zumal die Therapie sehr kostspielig ist und die Ressourcen der Gesundheitssysteme begrenzt sind. Erfahrungen aus der langjährigen Betreuung junger Hämophiliepatienten in der Ambulanz des pädiatrischen Hä-

mophiliezentrum im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München geben Anlass zu der Annahme, dass die Dosis und/oder die Substitutionsfrequenz des Faktors VIII bzw. IX mit steigendem Abstand zur Pubertät in Bezug auf das Körpergewicht verringert werden kann, und dass dies keine negativen Auswirkungen auf die Intensität bzw. Häufigkeit der krankheitsspezifischen Komplikationen hat.

Diese bisherigen empirischen Erkenntnisse aus der Versorgung von jugendlichen und jungen erwachsenen Hämophilen sowie erste Daten aus der Literatur zeigen, dass in diesem Alter möglicherweise keine gewichtsadaptierte Prophylaxe mit 20 bis 30 IE/kg KG, sondern eine an der Pharmakokinetik und dem Talspiegel orientierte, an die Blutungsneigung und das Vorhandensein einer Hämophiliearthropathie angepasste Therapie mit geringerem Faktorverbrauch bei gleichbleibendem Behandlungsergebnis möglich ist [117]. Zudem ist bekannt, dass durch eine im Erwachsenenalter abnehmende Faktor-VIII-Clearance die Halbwertszeit der Faktorkonzentrate beim Erwachsenen gegenüber dem Kindesalter ansteigt [118, 119]. Aufgrund heterogener klinischer Verläufe sowie unterschiedlicher sportlicher und beruflicher Aktivitäten ist allerdings bisher noch weitgehend unklar, welche Kriterien für eine eventuelle Reduktion der Therapie in Erwägung zu ziehen sind, ab welchem Alter diese Reduktion sinnvollerweise beginnen sollte und welche Dosishöhe und -frequenz in den jeweiligen Altersklassen optimal sind.

Aus den bislang vorliegenden Studien ist bekannt, dass der Übergang von der Kindheit zum Erwachsenenalter für Menschen mit einer chronischen Erkrankung mit besonderen psychosozialen Schwierigkeiten verbunden ist [198]. Dies trifft auch für Patienten mit Hämophilie zu und führt unter anderem zu einem starken Rückgang der Adherence in dieser Lebensphase [165]. Hilfreich und unterstützend können hierbei Projekte zur Patientenschulung und -aufklärung sein, die Jugendlichen und Adoleszenten krankheitsspezifische Informationen vermitteln; auch hierzu sind jedoch weitere Untersuchungen als Basis weiterer Entwicklungen unerlässlich.

Eines der Hauptziele der vorliegenden Arbeit ist es, mittels Durchsicht der Patientenakten des ausgewählten Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Chargendokumentation den tatsächlichen Substitutionsbedarf der Hämophiliepatienten während des Jugend- und jungen Erwachsenenalters festzustellen, um herauszufinden, ob die prophy-



laktische Therapie ab der Pubertät bezüglich Dosis und Substitutionsfrequenz unverändert weitergeführt, gesteigert oder aber sogar reduziert wurde. Parallel wurden die Patienten mittels eines retrospektiven Fragebogens über die stattgehabte Hämophiliebehandlung befragt, um hier Diskrepanzen zu identifizieren, die einen Hinweis auf das Vorhandensein einer reduzierten Patientenadherence geben könnten, und um das Ausmaß der körperlichen Aktivität so exakt wie möglich zu erfassen. Im Rahmen der Patientenbefragung wurden Daten zur bisherigen Hämophiliebehandlung wie auch zur Ausbildungs- und Berufsperspektive als wichtiger Indikator für die gesellschaftliche Integration der Hämophiliepatienten gewonnen. Auf dieser Grundlage könnten verbesserte sozialmedizinische Konzepte erarbeitet und multimodale Behandlungsstrategien optimiert werden. Nach der Erhebung des Istzustands wurde untersucht, ob auf der Grundlage der erhobenen Daten eine entsprechende Hypothese zu einer intensitätsreduzierten Prophylaxe ohne Erhöhung der krankheitsspezifischen Komplikationen generiert werden kann.

## **II. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenauswahl**

Aus dem Patientenkollektiv der Ambulanz des pädiatrischen Hämophiliezentrums im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München wurden für die Studie 80 Patienten im Alter zwischen 10 und 30 Jahren, die im Zeitraum von 1990 bis 2012 behandelt wurden und die die vorab definierten Einschlusskriterien erfüllten, als potentielle Studienteilnehmer identifiziert.

#### *Einschlusskriterien:*

- Patienten mit schwerer (Faktor VIII < 1 %), mittelschwerer (Faktor VIII 1 bis 5 %) oder leichter (Faktor VIII > 5 %) Hämophilie A
- Patienten mit schwerer (Faktor IX < 1 %), mittelschwerer (Faktor IX 1 bis 5 %) oder leichter (Faktor IX > 5 %) Hämophilie B
- Patienten zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr
- Patienten, die bei Studieneintritt keinen positiven Hemmkörpernachweis hatten
- Patienten, die in die Studienteilnahme einwilligten.

#### *Ausschlusskriterien:*

- Patienten, die die Einschlusskriterien in Hinblick auf Alter oder Schweregrad der Hämophilie nicht erfüllten
- Patienten, die an einer chronischen Virushepatitis, einer HIV-Infektion oder AIDS, malignen Erkrankungen, schweren psychischen Störungen oder zusätzlichen hereditären Erkrankungen litten
- Patienten, die bei Studieneintritt einen positiven Hemmkörpernachweis hatten
- Patienten, die nicht in die Studienteilnahme einwilligten.

### *Abbruchkriterien:*

Abbruchkriterien wurden nicht definiert, da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenerhebung handelt.

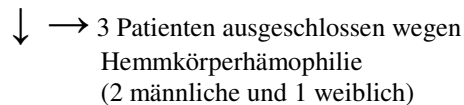
Als mögliche Studienteilnehmer wurden 80 Patienten identifiziert. 60 Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte willigten zur Studienteilnahme ein. Der vollständig ausgefüllte Fragebogen wurden von allen 60 Patienten an die Hämophilieambulanz zurückgeschickt. Drei Patienten wurden aufgrund einer laufenden oder im früheren Behandlungsverlauf stattgehabten Immuntoleranztherapie bei Vorliegen eines Hemmkörpernachweises nachträglich ausgeschlossen. Die anderen 11 Patienten, die im Verlauf ihrer langjährigen Behandlung einen positiven Hemmkörpernachweis gehabt hatten, der eine Immuntoleranztherapie zur Folge hatte, wiesen aber bei Studieneintritt jeweils einen negativen Hemmkörpernachweis auf (Hemmkörpertiter  $< 0,5$  BE). Somit benötigten sie keine Immuntoleranztherapie mehr und konnten in die Studie eingeschlossen werden.

80 geeignete Patienten identifiziert



60 Patienten eingewilligt und

Fragebogen zurückgeschickt



57 eingeschlossene Studienpatienten

## **2.2 Datenschutz**

Die bestehenden gesetzlichen Regelungen kamen voll zur Anwendung. Für die Erhebung der Daten aus den Patientenakten sowie die Auswertung der Fragebögen wurde von den Erziehungsberechtigten bzw. den volljährigen Patienten jeweils das schriftliche Einverständnis eingeholt. Die erhobenen Daten wurden streng vertraulich behandelt. Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert in einer Excel-Tabelle, die auf einem Computer in einem zahlencodegesicherten Raum der Abteilung für Hämostaseologie gespeichert wurde. Nur die Studienärzte hatten Zugriff auf diese Daten.

## **2.3 Ethikvotum**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München mit dem Schreiben vom 23.09.2011 unter der Projektnummer 403-11 aus ethischer und rechtlicher Sicht für unbedenklich erklärt.

## 2.4 Studiendesign

Die Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie, in die 57 männliche Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter eingeschlossen wurden. Die Erfassung der Daten zur Therapie und zum Auftreten von krankheitsspezifischen Komplikationen sowie zur schulischen und beruflichen Perspektive dieser Patienten erfolgte mittels der Auswertung der Patientenakten sowie eines eigens für diese Studie entworfenen standardisierten Fragebogens und bezieht sich auf einen Zeitraum von über 20 Jahren (1990 bis 2012). Die Patienten befanden sich seit der Diagnosestellung in regelmäßiger Behandlung in der Gerinnungsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München. Das Mindeststudienalter betrug 10 Jahre. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt: die Gruppe der 10- bis 14-Jährigen, die Gruppe der 15- bis 19-Jährigen, die Gruppe der 20- bis 24-Jährigen und die Gruppe der über 24-Jährigen.

Das Prophylaxeschema (Dosishöhe und Substitutionsfrequenz) jedes einzelnen Patienten sowie das Auftreten der typischen Komplikationen wurden mithilfe der Krankenakte in Fünfjahresabständen erfasst. Daraus wurde bezüglich des Substitutionsbedarfs und der aufgetretenen Komplikationen ein „Durchschnittswert pro Patient“ gebildet, um zu untersuchen, ob die jugendlichen Hämophilen, die nach ihrer Pubertät mit einer niedrigeren Dosierung und/oder seltenerer Substitutionsfrequenz behandelt wurden, Nachteile (d.h. Komplikationen) erlitten haben. Somit wurde über den Verlauf der Zeit bei Änderungen der Dosierung oder der Substitutionsfrequenz überprüft, ob sich das klinische Bild und damit das eventuelle Auftreten von Komplikationen verändert hatten.

Das gleichzeitige Befragen der Patienten und Auswerten der Patientenakten hatte das Ziel, den objektiven Verlauf der Therapie mit etwaigen Änderungen sowie das Auftreten der Komplikationen mit der subjektiven Wahrnehmung der Hämophilen vergleichen bzw. Rückschlüsse auf die Patientenadherence erhalten zu können. Mit dem zweiten Teil des retrospektiven Fragebogens wurde beabsichtigt, die Ausbildungs- und Berufsperspektiven der jungen Hämophilen und deren Einschränkungen im Berufsleben durch die chronische Erkrankung zu erfragen.

Der Zeitraum von über 20 Jahren wurde gewählt, weil damit die sukzessiven Veränderungen der Therapiemodalitäten mit unterschiedlichem Beginn der Prophylaxe (später

Prophylaxebeginn, frühe und sehr frühe Prophylaxe) der letzten drei Jahrzehnte berücksichtigt werden konnten. So erfolgte der Beginn der prophylaktischen Therapie mit Gerinnungsfaktor-Konzentraten zur Verhinderung von Blutungen in dieser Periode zunehmend früher, heute bereits im ersten Lebensjahr. Im Zeitraum vor dem Jahr 1990 wurde eine späte (nach der ersten Gelenkblutung), zwischen 1990 bis 2000 eine frühe (vor der ersten Gelenkblutung) und ab etwa dem Jahr 2000 eine sehr frühe Prophylaxe (als Prävention gegen Inhibitoren) durchgeführt. Die jeweiligen Therapievariationen wurden dann in Zusammenschau mit den medizinischen Komplikationen (in erster Linie Blutungen) und den beruflichen Entwicklungen interpretiert.

Das Augenmerk der Studie richtete sich auf den Verlauf der Therapieprophylaxe im Jugend- und jungen Erwachsenenalter der Hämophiliepatienten im Allgemeinen, so dass im Rahmen der Studie kein Vergleich etwa zweier Therapieformen oder verschiedener Medikamente angestellt wurde. Dennoch kann vermutet werden, dass sich die Konsequenzen von Therapieveränderungen klinisch manifestieren.

Die wöchentlichen Dosen zwischen aufeinanderfolgenden Altersgruppen wurden mit dem gepaarten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Es wurde die Annahme getestet, dass die Dosis pro kg KG mit der Zeit abnimmt, also lautete die Alternativhypothese für jeden Vergleich, dass die Dosis pro kg KG in der höheren Altersgruppe niedriger ist. Ein p-Wert unter 0.05 wurde als signifikant angenommen. Die Fallzahl ergab sich aus der Zahl der behandelten und einwilligenden Patienten, dies waren 57. Da es sich um eine rein explorative Studie handelte, wurde auf eine formale Fallzahl/Power-Berechnung verzichtet.

## **2.5 Statistische Methoden**

Die Patientendaten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2003 ® von Microsoft ® gesammelt und kategorisiert. Die statistische Auswertung der Daten sowie die rechnerische Umsetzung in Grafiken erfolgte mittels des Programms R ® Version 3.1.2. und Microsoft Excel 2003 ®.

## **2.6 Datenerhebung**

Die Datenerhebung dieser Studie beinhaltet die Auswertung der 57 Patientenakten und Fragebögen wie im Anhang dargestellt.

### III. Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation

Alle 57 Studienpatienten waren männlich und zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Alter von 10 bis 29 Jahren. Sie wurden in 4 Altersgruppen eingeteilt (siehe Abb. 6). Die Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen umfasste insgesamt 25 Patienten (43,9 %), die der 14- bis 19-Jährigen 13 Patienten (22,8 %), die der 20- bis 24-Jährigen 13 Patienten (22,8 %) und die der über 24-Jährigen 6 Patienten (10,5 %). Das mittlere Alter aller Patienten betrug 16 2,5/12 Jahre.

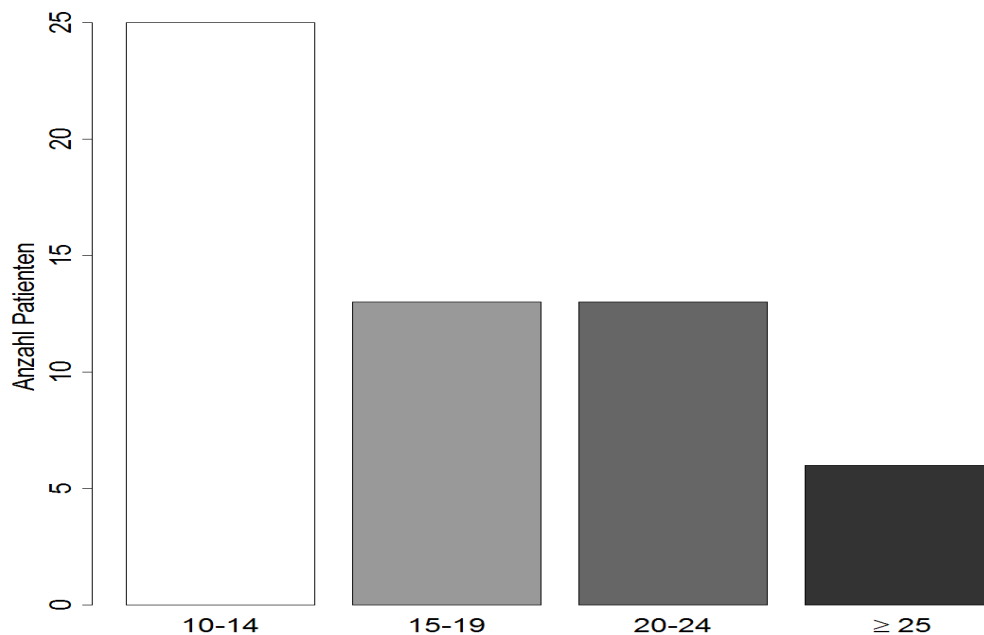


Abb. 6: Altersverteilung der Patienten (n=57)



An Hämophilie A waren 50 Patienten (87,7%) und an Hämophilie B 7 Patienten (12,3%) erkrankt (siehe Abb. 7).

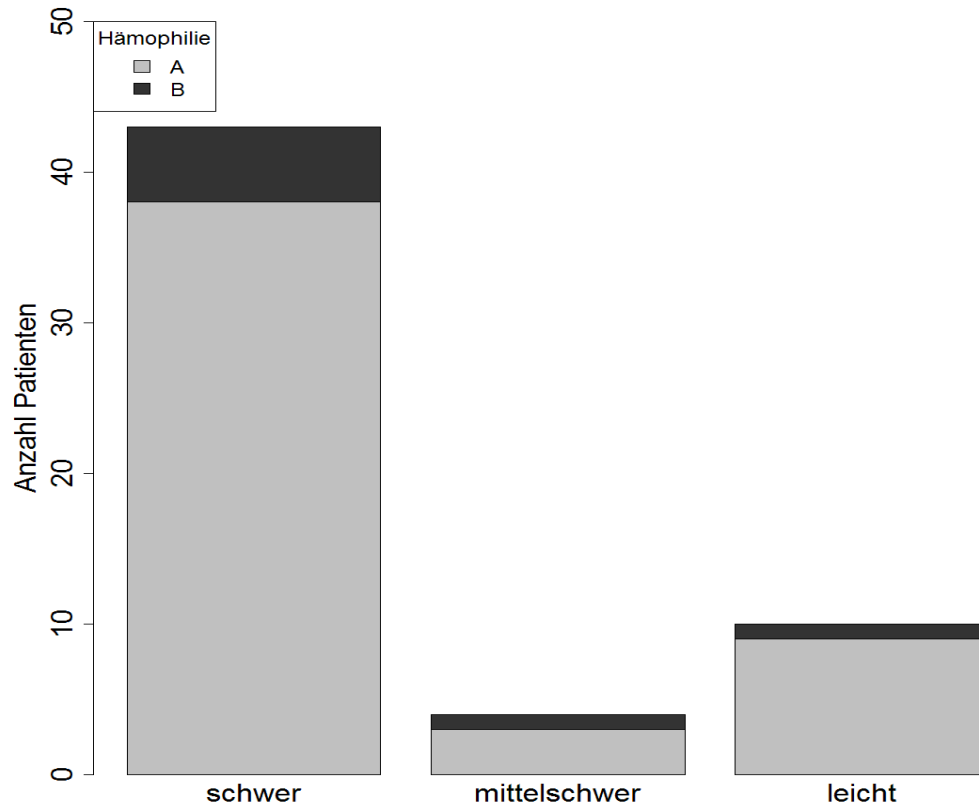


Abb 7: Hämophilie A/B und Schweregradeinteilung (n=57)

Die Zusammensetzung der Studiengruppe nach Schweregrad ist aus Abb. 7 ersichtlich. 43 von 57 Patienten (75,4 %) waren an schwerer Hämophilie A (n=38) und B (n=5), 4 Patienten (7 %) an mittelschwerer Hämophilie A (n=3) und B (n=1) und 10 Patienten (17,5 %) an der leichter Hämophilie A (n=9) und B (n=1).

Bei 46 Patienten (80,7 %) waren seit Therapiebeginn keine Hemmkörper aufgetreten. Bei 11 Patienten (19,3%) waren vor der Studie Hemmkörper aufgetreten, zum Studienbeginn waren jedoch keine Hemmkörper mehr nachweisbar.

### 3.2 Genetik

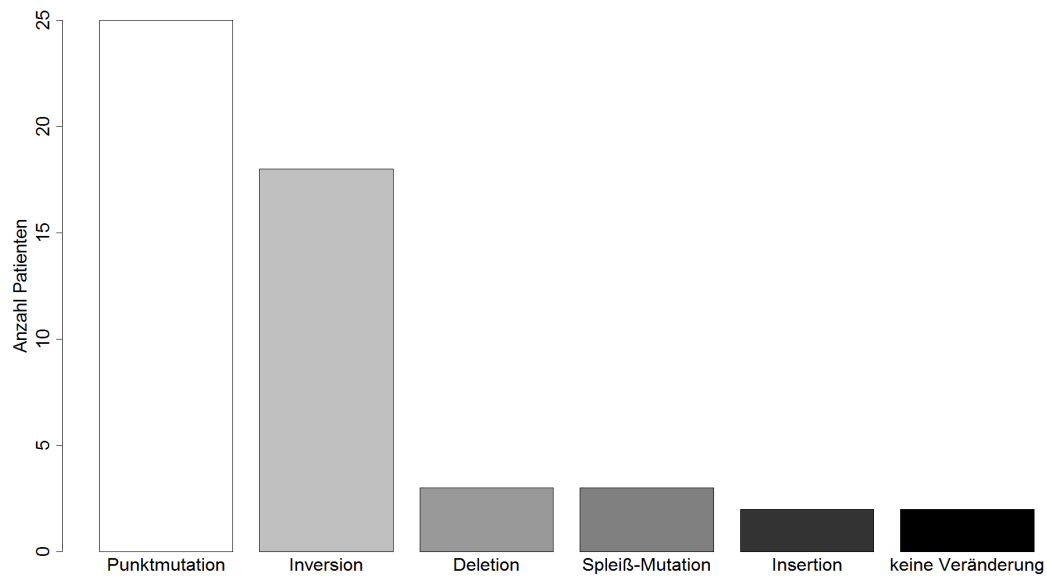


Abb. 8: Mutationstypen (n=53)

Bei 53 von 57 Patienten mit Hämophilie A und B wurden 5 verschiedene Mutationstypen festgestellt, bei 4 Patienten (7 %) wurde keine genetische Untersuchung durchgeführt (siehe Abb. 8). Eine Punktmutation konnte bei 25 Patienten (43,9 %) detektiert werden, eine Intron-22-Inversion bei 18 Patienten (31,6 %), eine Deletion bei 3 Patienten (5,3 %), eine Spleißstellenmutation bei 3 Patienten (5,3 %) und eine Insertion bei 2 Patienten (3,5 %). Bei 3 Patienten (5,3 %) konnte mit den derzeitigen Methoden keine Veränderung im Erbgut festgestellt werden, die als sichere Ursache der Hämophilie angesehen werden konnte.

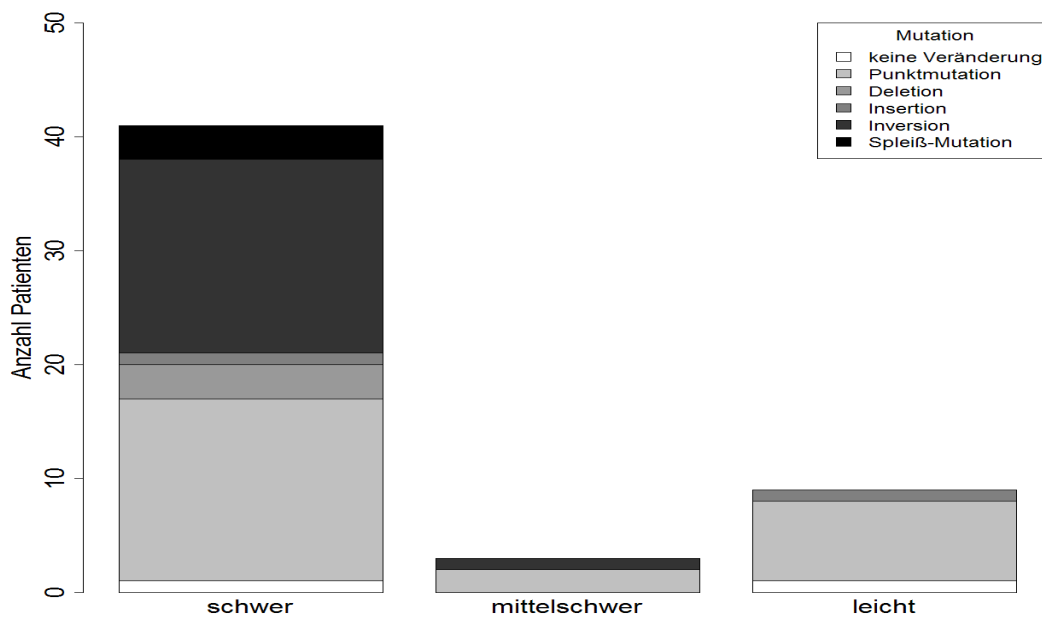


Abb. 9: Mutationstypen nach Schweregrad (n=57)

Die Abbildung 9 zeigt die Verteilung der festgestellten Mutationstypen in Abhängigkeit der Schweregrade der Hämophilie. Die am häufigsten gefundenen Mutationstypen bei schwerer Hämophilie waren Inversionen mit 39,5 % (n=17) und Punktmutationen mit 37,2 % (n=16). Kleinere Anteile hatten Deletionen und Spleißstellenmutationen mit je 7 % (n=3) und Insertionen mit 2,3% (n=1). Bei einem Patienten (2,3 %) konnte mit den derzeitigen Methoden keine Mutation festgestellt werden, und bei 2 Patienten waren die entsprechenden Informationen nicht in der Patientenakte dokumentiert.

Bei den Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und B wurden am häufigsten Punktmutationen festgestellt (50 %). Der zweithäufigste Mutationstyp in dieser Subgruppe waren Inversionen (25 %). Bei der leichten Hämophilie A und B wurden ebenfalls am häufigsten Punktmutationen festgestellt (70 %), gefolgt von Insertionsmutationen.

Mittels einer genetischen Untersuchung wurde bei 45 von 57 Patienten (79 %) die Mutter als Konduktorin bestätigt. Bei 5 Patienten (8,8 %) war die Mutter nicht Konduktorin. In 7 Fällen (12,2 %) waren die betreffenden Daten in der Patientenakte nicht enthalten.

### 3.3 Alter bei Diagnosestellung

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 1 1/12 Jahren (Range 0 Monate bis 10 Jahre).

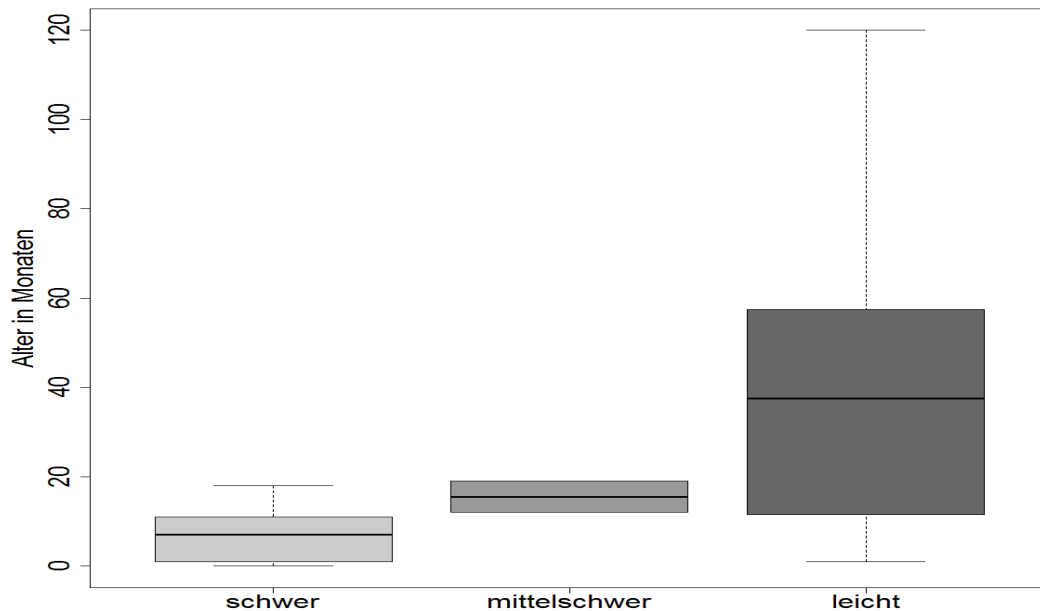


Abb. 10: Alter bei Erstdiagnose nach Schweregrad (n=57)

Aus Abbildung 10 wird ersichtlich, dass bei der schweren Hämophilie A und B die Diagnose deutlich früher gestellt wurde. Alle Patienten mit einer schweren Hämophilie wurden spätestens bis zum 18. Lebensmonat klinisch auffällig, die Mehrheit davon bereits wesentlich früher (Median 7 Monate, Mittelwert 6,5 Monate und Range 0 bis 18 Monate). Die Patienten mit mittelschwerer Hämophilie fielen in der Regel im zweiten Lebensjahr auf (Median 1 3/12 Jahre, Mittelwert 1 3/12 Jahre und Range von 1 Jahr bis 1 7/12 Jahre). Bei Patienten mit leichter Hämophilie manifestierte sich die Krankheit mehrheitlich deutlich später, zumeist bis zum 40. Lebensmonat, in Ausnahmefällen erst im 10. Lebensjahr (Median 3 1/12 Jahre, Mittelwert 3 und 5,5/12 Jahre und Range von 1 Monat bis 10 Jahre). Bei insgesamt 9 Patienten konnten keine Daten im Bezug auf das Alter bei der Diagnosestellung erhoben werden.

### **3.4 Erstmanifestation**

Hämatome und kleine Hauteinblutungen waren die häufigsten Symptome, die zur Diagnosestellung führten, gefolgt von Lippenbändchenrissen. Auffällige aPTT-Werte im Rahmen von Operationsvorbereitungen führten am dritthäufigsten zur nachfolgenden Diagnostik und Diagnosestellung. Kephalhämatome und Muskeleinblutungen nach Impfungen befanden sich gleichwertig an vierter Stelle. Mit einer Gelenkblutung, einer skrotalen oder glutealen Blutung, einer Nachblutung aus der Punktionsstelle nach einer Blutabnahme und einer postoperativen Nachblutung fielen je 2 Patienten auf. Zudem wurde je ein Patient durch folgende Ereignisse klinisch auffällig: epidurale Blutung, Blutung nach arterieller Punktion, Hämatemesis bei Magenblutung, Mundwinkelrhagadenblutung und Blutung infolge einer Schnittwunde.

### **3.5 Anlass für die Diagnostik**

Klinische Symptome führten bei 30 von 57 Patienten (52,6 %) zur Diagnose, eine positive Familienanamnese lag bei 10 Patienten (17,5 %) vor. Sowohl klinische Auffälligkeiten als auch eine familiäre Vorbelastung in der Zusammenschau lösten in 6 Fällen (10,5 %) eine weiterführenden Diagnostik aus. Bei 4 Patienten (7 %) waren die Ursachen, die zur Diagnosestellung führten, unbekannt, in 7 Fällen (12,3 %) waren die Daten aufgrund eines Wohnort- bzw. Klinikwechsels nicht zu erfassen.

### 3.6 Alter bei der Erstsustitution

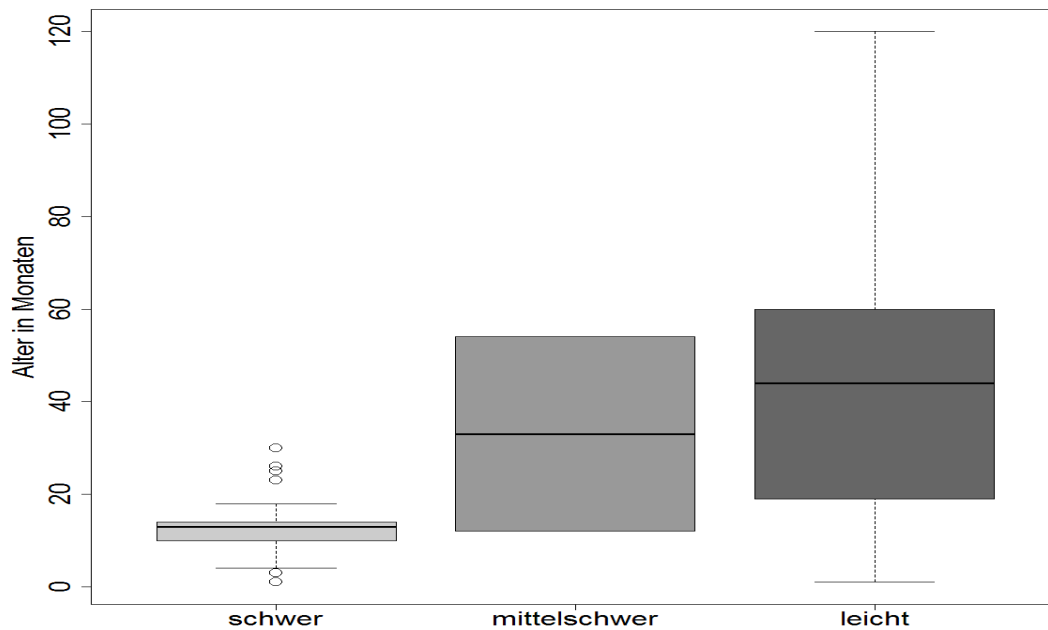


Abb. 11: Alter bei der Erstsustitution nach Schweregrad (n=57)

Aus Abbildung 11 geht die Altersverteilung bei der Erstsustitution abhängig vom Schweregrad der Hämophilie A und B hervor. Das Alter bei Erstsustitution betrug bei den Patienten mit schwerer Hämophilie im Mittel 1 1/12 Jahren (Median 1 1/12 Jahre und Range 1 Monat bis 2 6/12 Jahre). Bei der mittelschweren Hämophilie lag das mittlere Alter bei 2 9/12 Jahren (Median 2 9/12 Jahre, Range 1 Jahr bis 4 6/12 Jahre), bei der leichten bei 3 10/12 Jahren (Median 3 8/12 Jahre und Range 1 Jahr bis 10 Jahre).

### 3.7 Beginn der Prophylaxe

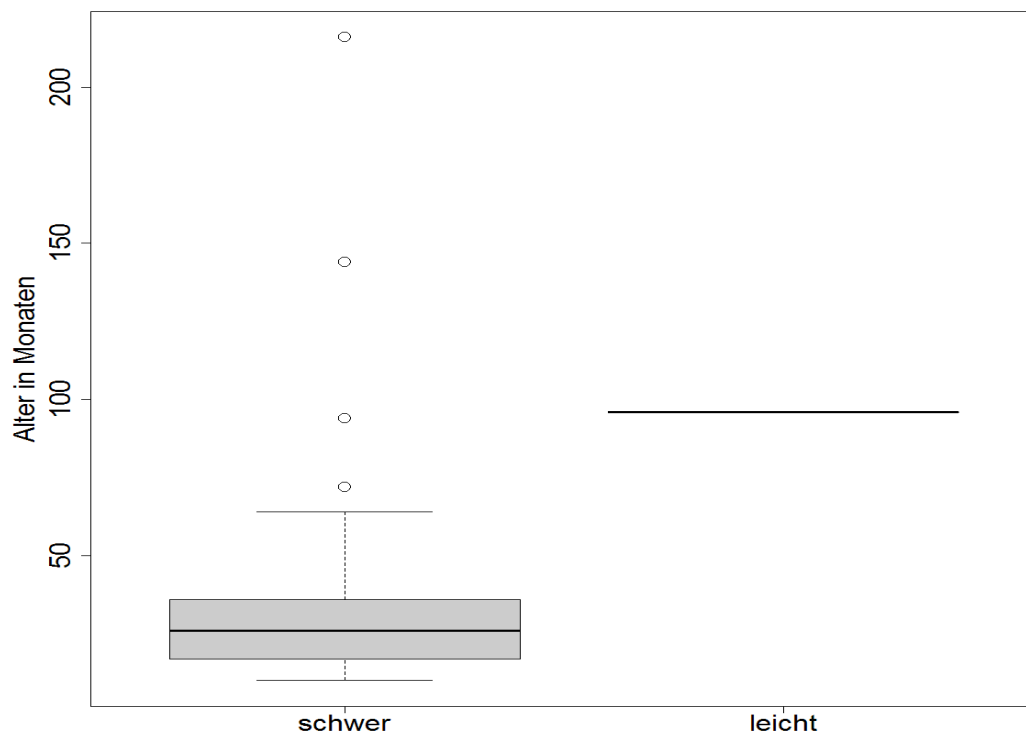


Abb. 12: Alter bei Beginn der Prophylaxe nach Schweregrad (n=35)

Eine Prophylaxe führten 34 von 43 Patienten mit schwerer Hämophilie A und B durch (79,1 %). Deren mittleres Alter lag zu Beginn der Prophylaxe bei 3 3/12 Jahren (Median 2 2/12 Jahre, Range 10 Monate bis 18 Jahre). Von den 10 Patienten, die an leichter Hämophilie erkrankt waren, erfolgte bei einem Patienten eine Prophylaxe ab dem Alter von 8 Jahren. 3 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie führten ebenfalls eine Prophylaxe durch, allerdings konnte das Alter, in dem sie mit der Prophylaxe begannen, aus den Akten nicht sicher ermittelt werden.

Beginn Prophylaxe	Schwer (n=43)	Mittel (n=4)	Leicht (n=10)	Gesamtzahl (n=57)
Im Alter unter 1 Jahr	4,7 % (n=2)			3,5 % (n=2)
Im Alter 1 bis 3 Jahre	51,2 % (n=22)			38,6 % (n=22)
Im Alter über 3 Jahren	32,6 % (n=14)	75,0 % (n=3)	10,0 % (n=1)	31,6 % (n=18)
Keine Prophylaxe	2,3 % (n=1)	25,0 % (n=1)	90,0% (n=9)	19,3 % (n=11)
Nicht nachvollziehbar	9,3 % (n=4)			7,0 % (n=4)

*Tab. 2: Alter bei Beginn der Prophylaxe nach Schweregrad*

Aus der Tabelle 2 wird ersichtlich, dass unter den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B fast die Hälfte der Patienten im Alter zwischen 1 und 3 Jahren mit der Prophylaxe begonnen hat (frühe Prophylaxe), bei der mittelschweren Form 75 % der Patienten im Alter von über 3 Jahren. 90 % der Patienten mit leichter Hämophilie erhielten keine prophylaktische Behandlung.

### **3.8 Heimselbstbehandlung durch Patienten und Eltern**

Eine Selbstverabreichung des Faktorkonzentrats führten 25 von 57 Patienten (43,9 %) durch, 4 Patienten (7 %) ließen sich das Faktorkonzentrat von einer anderen Person verabreichen, und bei 28 Patienten (49,1 %) konnten diese Daten aus den Patientenakten nicht eindeutig nachvollzogen werden. Die Patienten begannen im Alter zwischen 9 und 15 Jahren (Mittelwert 11 7/12 Jahre) mit der Selbstverabreichung der Faktorkonzentrate, zuvor erfolgte die Heimverabreichung in der Regel durch die Eltern.



### 3.9 Alter bei der ersten Gelenkblutung

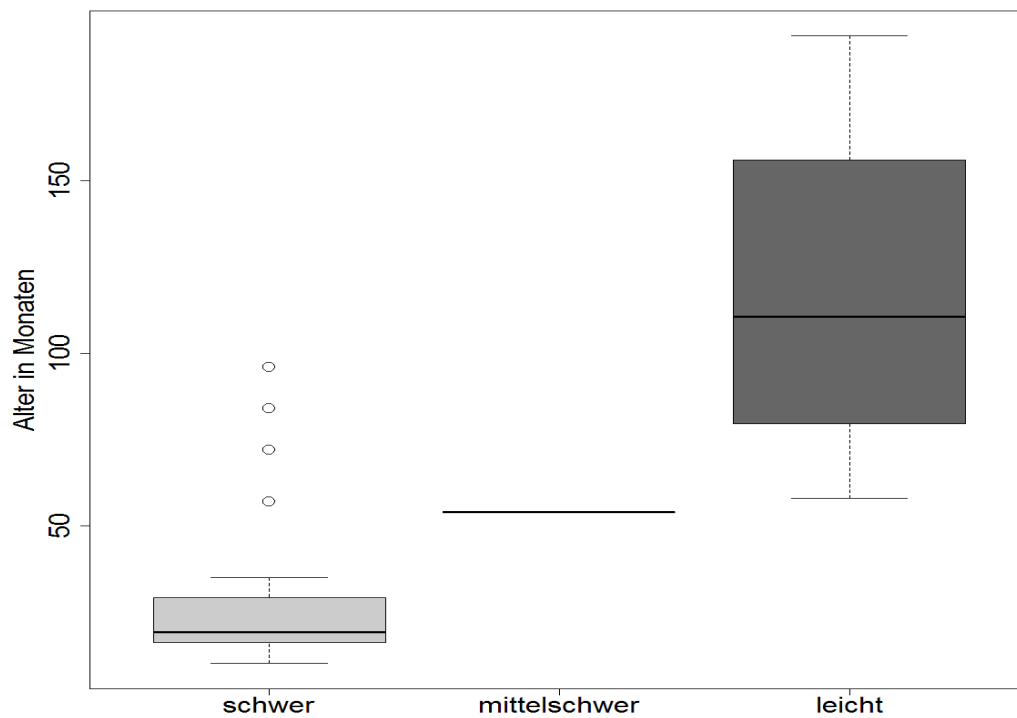


Abb. 13: Alter bei der ersten Gelenkblutung nach Schweregrad (n=54)

Die erste Gelenkblutung (siehe Abbildung 13) trat bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B im Mittel im Alter von  $2 \frac{3}{12}$  Jahren auf (Median  $1 \frac{7}{12}$  Jahre und Range  $10/12$  Jahre bis 8 Jahre). Bei der leichten Hämophilie lag das mittlere Alter bei  $9 \frac{10}{12}$  Jahren (Median  $9 \frac{2}{12}$  Jahre und Range  $4 \frac{10}{12}$  Jahre bis 16 Jahre). Nur ein Patient mit mittelschwerer Hämophilie erlitt im Alter von  $4 \frac{6}{12}$  Jahren eine erste Gelenkblutung, während die anderen 3 ohne Gelenkblutungen blieben.

### 3.10 Primär betroffene Gelenke

Tabelle 3 zeigt die Lokalisation der ersten Gelenkblutung. Am häufigsten trat die erste Gelenkblutung im Knie- und Sprunggelenk auf.

Betroffenes Gelenk	Schwer (n=43)	Mittelschwer (n=4)	Leicht (n=10)
Kniegelenk	37,2% (n=16)		20% (n=2)
Sprunggelenk	20,9% (n=9)	25% (n=1)	10% (n=1)
Handgelenk	16,3% (n=7)		
Ellenbogengelenk	4,6 % (n=2)		
Hüftgelenk	2,3% (n=1)		10% (n=1)
Fingergelenk	2,3% (n=1)		
Nicht bekannt	16,3% (n=7)	75% (n=3)	60% (n=6)

*Tab. 3: Lokalisation der ersten Gelenkblutung nach Schweregrad (n=47)*

### 3.11 Häufigkeit der Gelenkblutungen

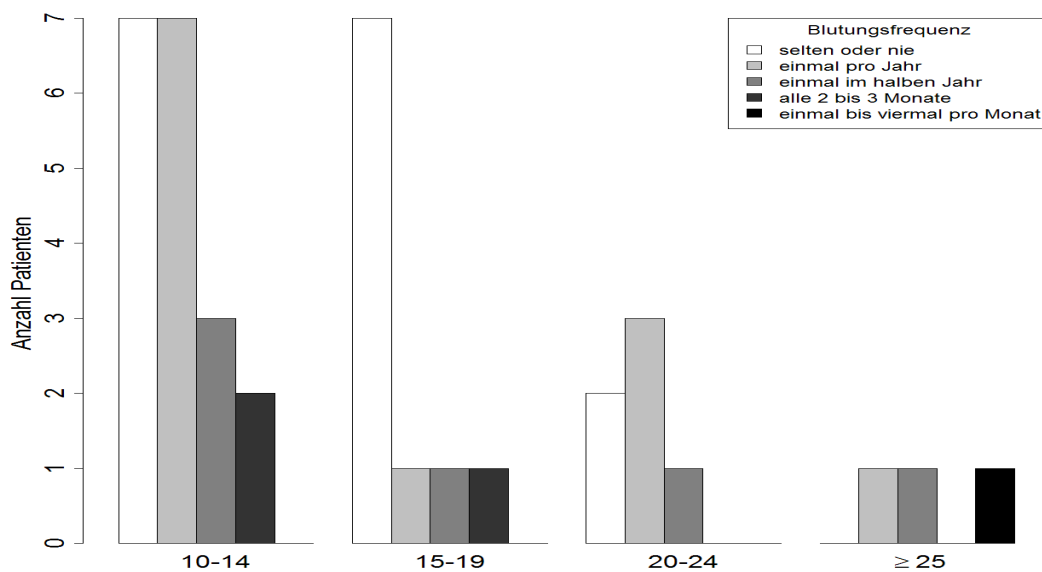
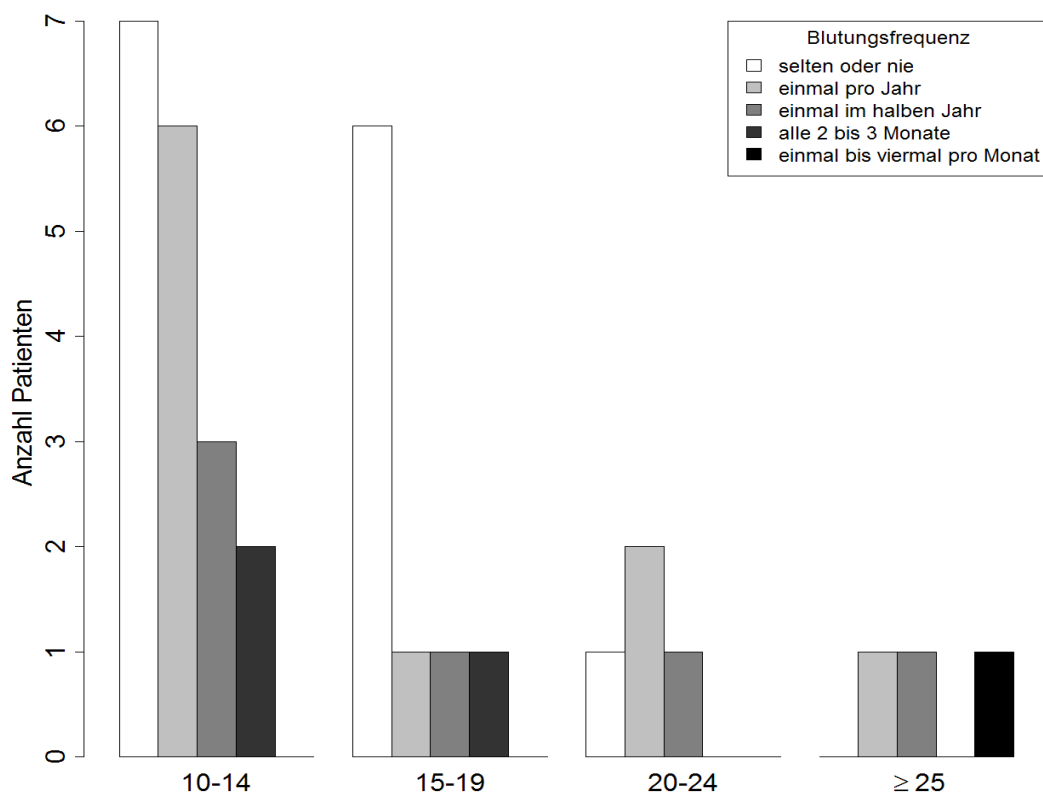


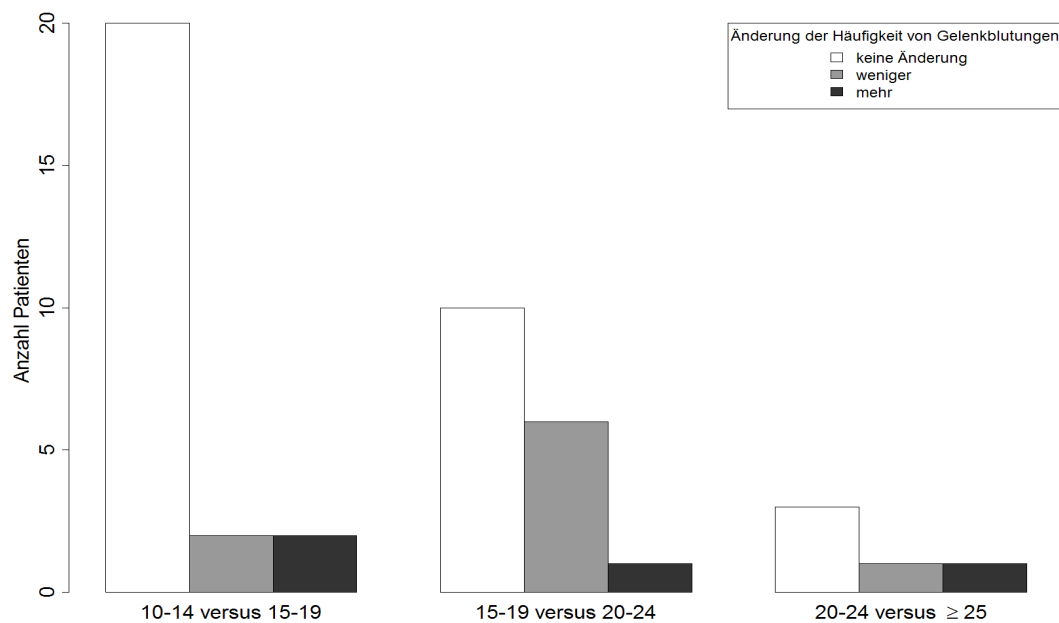
Abb. 14: Häufigkeit der Gelenkblutungen bei den Patienten mit Prophylaxe nach Altersgruppe ( $n=38$ )

Die Abbildung 14 stellt die Häufigkeit der Gelenkblutungen bei allen Patienten mit Hä-mophile A und B unter Prophylaxe dar. In der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen hatten gut 2/3 der Patienten höchstens einmal im Jahr eine Gelenkblutung. 70 % der 15- bis 19-Jährigen hatten selten bis nie Gelenkblutungen, höchstens einmal pro Jahr 85 % der 20- bis 24-Jährigen. In der Altersgruppe der über 24-Jährigen konnte durch die geringe Patientenzahl keine Aussage getroffen werden.



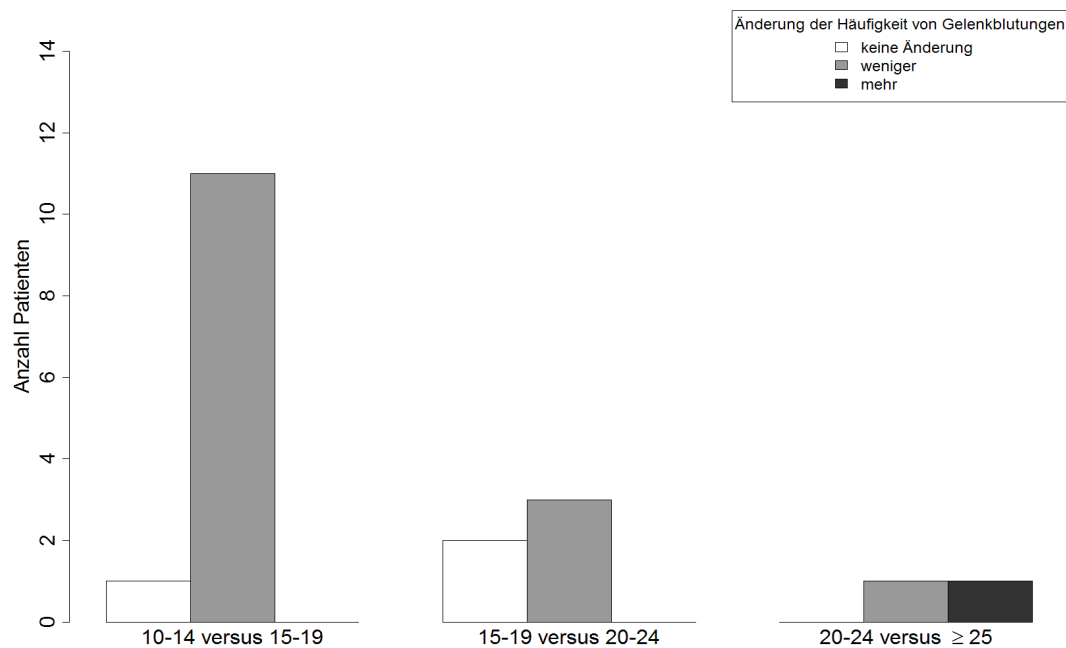
*Abb. 15: Häufigkeit der Gelenkblutung bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)*

Die Abbildung 15 stellt die Häufigkeit der Gelenkblutungen bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B unter Prophylaxe dar. Hier zeigt sich, dass in allen Altersgruppen mindestens 2/3 der Patienten höchstens einmal im Jahr eine Gelenkblutung hatten.



*Abb. 16: Änderung der Häufigkeit von Gelenkblutungen bei den Patienten unter Prophylaxe (n=38)*

Die Abbildung 16 stellt den Vergleich der Gelenkblutungshäufigkeit der Altersgruppen untereinander dar. Verglichen wurde eine Altersgruppe jeweils mit der nächstälteren Gruppe. Es wird deutlich, dass die Häufigkeit der Gelenkblutungen in allen Altersgruppen bei den meisten Patienten mit Hämophilie A und B gleichbleibend ist.



*Abb. 17: Änderung der Häufigkeit von Gelenkblutungen bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe*

Die Abbildung 17 stellt den Vergleich der Gelenkblutungshäufigkeit einer Altersgruppe bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit der nächstälteren Gruppe dar. Es wurde deutlich, dass die Häufigkeit der Gelenkblutungen in allen Altersgruppen bei den meisten Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B gleichbleibend ist oder sogar abgenommen hat.

### **3.12 Vorliegen einer Hämophiliearthropathie**

Das Vorliegen einer Hämophiliearthropathie wurde durch den Nachweis eines auffälligen radiologischen oder orthopädischen Befundes festgestellt. 24 von 43 Patienten (55,8 %), die unter einer schweren Hämophilie A oder B litten, hatten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Hämophiliearthropathie entwickelt. Bei 19 Patienten (44,2 %) fanden sich leichte Gelenkveränderungen. Bei 2 von 4 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie (50 %) lag eine Hämophiliearthropathie vor. Nur einer von 10 Patienten mit leichter Hämophilie (10 %) entwickelte eine Hämophiliearthropathie.

### **3.13 Therapie und ihr Verlauf**

#### **3.13.1 Aktuelles Faktorpräparat und Präparatwechsel**

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung wurden 44 von 57 Patienten (77,2 %) mit einem rekombinanten Faktorpräparat substituiert, davon 41 mit einem Faktor-VIII- und 3 mit einem Faktor-IX-Konzentrat. Die restlichen 13 Patienten (22,8 %) verwendeten plasmatische Präparate, davon 9 ein Faktor-VIII- und 4 ein Faktor-IX-Konzentrat.

Zu einem Präparatwechsel kam es bei 32 von 57 Patienten (56,1 %), während 24 Patienten (42,1 %) das Präparat nicht wechselten. Bei einem Patienten (1,8 %) konnten diese Daten aus der Patientenakte nicht entnommen werden. 4 der 57 Patienten wechselten zwei Mal das verwendete Präparat. Das mittlere Alter, in welchem es zu einem Präparatwechsel kam, lag bei 8 5/12 Jahren (Range 1 8/12 Jahre bis 20 Jahre). Bei dem zweiten stattgefundenen Wechsel lag das durchschnittliche Alter bei 10 9/12 Jahren (Range 7 bis 13 Jahre).

13 der 32 Patienten (40,6 %) wechselten von einem rekombinanten Faktorkonzentrat auf ein rekombinantes Konzentrat der nächsten Generation desselben Herstellers. Eine Umstellung von einem plasmatischen auf ein rekombinantes Präparat wurde bei 8 Patienten (25 %) durchgeführt. Je ein Patient (3,1 %) wurde von einem plasmatischen Faktorpräparat auf das plasmatische Präparat der nächsten Generation desselben Herstellers umgestellt bzw. wechselte von einem plasmatischen Faktorkonzentrat auf ein plasmatisches Faktorkonzentrat mit vWF-Zusatz. Nicht dokumentiert wurde der Grund der Umstellung bei 9 der 32 Patienten (28,1 %). 3 der 4 Patienten, die einen zweiten Präparatwechsel im Verlauf der Therapie vollzogen, wurden jeweils auf das nachfolgende Präparat des gleichen Herstellers (rekombinant auf rekombinant) und ein Patient wurde von einem plasmatischen Präparat auf ein ebenfalls plasmatisches Nachfolgepräparat umgestellt.



### 3.13.2 Aktuelle Dosis des Faktorkonzentrats bei Patienten mit Prophylaxe

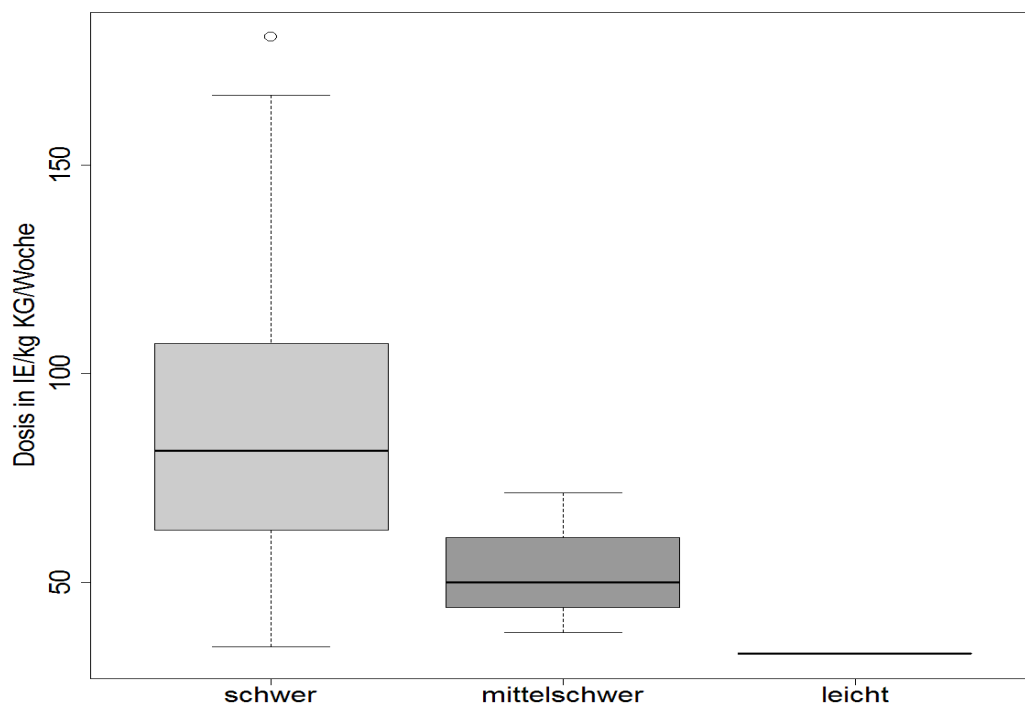


Abb. 18: Faktorverbrauch in IE/kg KG/Woche nach Schweregrad bei den Patienten unter Prophylaxe (n=38)

Faktorverbrauch	schwer (n=34)	mittelschwer (n=3)	leicht (n=1)
Median	81,4	50	32,8
Mittelwert	87,7	53,1	32,8
Range	34,5-180,6	37,9-71,4	32,8

Tab. 4: Faktorverbrauch in IE/kg KG/Woche nach Schweregrad bei den Patienten unter Prophylaxe

Der mittlere Faktorverbrauch bei den Patienten unter Prophylaxe mit schwerer Hämophilie A oder B lag bei 87,7 IE/kg KG/Woche. Patienten unter Prophylaxe mit mittelschwerer Hämophilie verbrauchten im Mittel 53,1 IE/kg KG/Woche, Patienten mit leichter Hämophilie unter Prophylaxe 32,8 IE/kg KG/Woche.

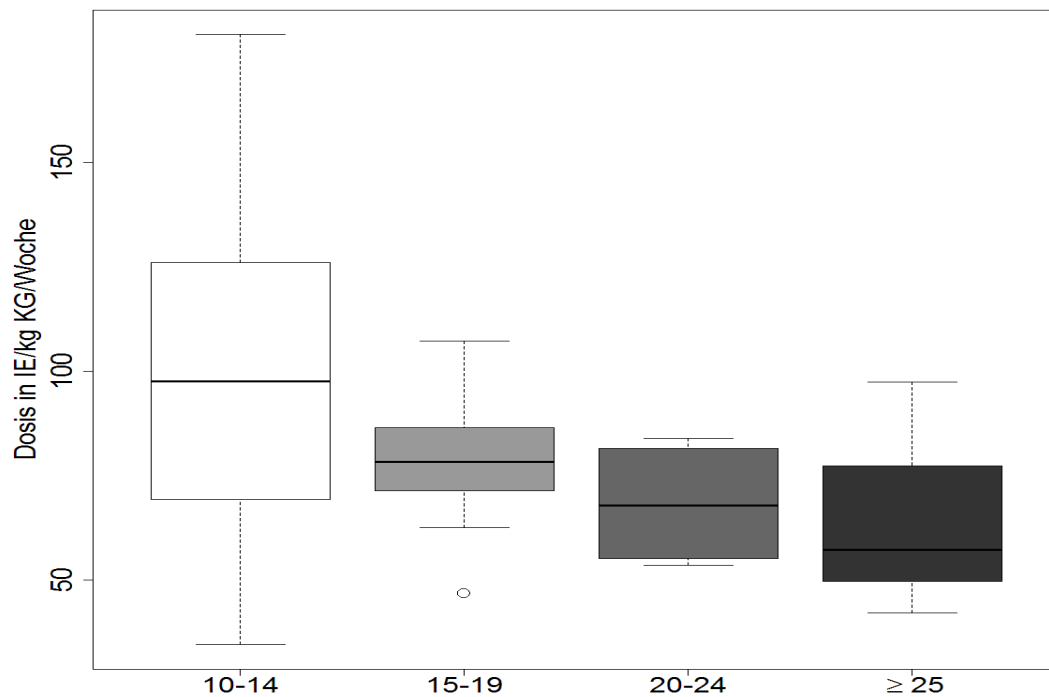


Abb. 19: Faktorverbrauch in IE/kg KG/Woche nach Altersgruppe (AG) bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)

Faktorverbrauch	AG 10-14	AG 15-19	AG 20-24	AG $\geq$ 25
Median	97,5	78,3	67,8	57,1
Mittelwert	100,2	78,9	68,3	65,5
Range	34,5-180,6	46,7-107,1	53,6-83,9	42,1-97,4

Tab. 5: Faktorverbrauchs in IE/kg KG/Woche nach Altersgruppe bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe

Der mittlere Faktorverbrauch bei den Patienten mit der schweren Form der Hämophilie A und B unter Prophylaxe betrug in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen 100,2 IE/kg KG/Woche, der der 15- bis 19-Jährigen 78,9 IE/kg KG/Woche, der der 20- bis 24-Jährigen 68,3 IE/kg KG/Woche und der der über 24-Jährigen 65,5 IE/kg KG/Woche.

### 3.13.3 Erhöhung bzw. Reduktion der Dosis bzw. der Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr

Dosis seit dem 10. LJ erhöht	Ja (in %)	Nein (in %)
AG 10-14 (n=25)	40 (n=10)	60 (n=15)
AG 15-19 (n=13)	69,2 (n=9)	30,8 (n=4)
AG 20-24 (n=13)	76,9 (n=10)	23,1 (n=3)
AG $\geq 25$ (n=6)	83,3 (n=5)	16,7 (n=1)
Alle AG (n=57)	59,6 (n=34)	40,4 (n=23)

Tab. 6: Erhöhung der wöchentlichen Dosis seit dem 10. Lebensjahr

Zu einer Erhöhung der Faktordosis seit dem 10. Lebensjahr kam es bei 34 von 57 Patienten (59,6 %). Bei keinem einzigen der 57 Patienten wurde seit dem 10. Lebensjahr die Dosierung aktiv reduziert.

Substitutionsfrequenz seit dem 10. LJ erhöht	Ja (in %)	Nein (in %)
AG 10-14 (n=25)	8 (n=2)	92 (n=23)
AG 15-19 (n=13)	7,7 (n=1)	92,3 (n=12)
AG 20-24 (n=13)	23,1 (n=3)	76,9 (n=10)
AG $\geq 25$ (n=6)	66,7 (n=4)	33,3 (n=2)
Alle AG (n=57)	17,5 (n=10)	82,5 (n=47)

Tab. 7: Erhöhung der Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr

Keine Erhöhung der Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr gab es bei 47 von 57 Patienten mit Hämophilie A und B (82,5 %). Eine Erhöhung wurde bei 10 Patienten (17,5 %) vorgenommen.

Substitutionsfrequenz seit dem 10. LJ reduziert	Ja (in %)	Nein (in %)
AG 10-14 (n=25)	0	100 (n=25)
AG 15-19 (n=13)	7,7 (n=1)	92,3 (n=12)
AG 20-24 (n=13)	30,8 (n=4)	69,2 (n=9)
AG $\geq 25$ (n=6)	33,3 (n=2)	66,7 (n=4)
Alle AG (n=57)	12,3 (n=7)	87,7 (n=50)

*Tab. 8: Reduzierung der wöchentlichen Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr*

Zu einer Verringerung der Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr kam es bei insgesamt 7 Patienten (12,3%).

### **3.13.4 Erhöhung bzw. Reduktion der Dosis bzw. der Substitutionsfrequenz bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. Lebensjahr**

Dosis seit dem 10. LJ erhöht	Ja (in %)	Nein (in %)
AG 10-14 (n=18)	50 (n=9)	50 (n=9)
AG 15-19 (n=9)	77,8 (n=7)	22,2 (n=2)
AG 20-24 (n=4)	75 (n=3)	25 (n=1)
AG $\geq 25$ (n=3)	66,7 (n=2)	33,3 (n=1)
Alle AG (n=34)	61,8 (n=21)	38,2 (n=13)

*Tab. 9: Erhöhung der wöchentlichen Dosis bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. Lebensjahr*

Zu einer Erhöhung der Faktordosis seit dem 10. Lebensjahr kam es bei insgesamt 21 von 34 Patienten (61,8 %) mit schwerer Hämophilie A oder B unter Prophylaxe. Nicht erhöht wurde die verabreichte Dosierung bei 13 Patienten (38,2 %) (siehe Tabelle 9). Zu einer Verringerung der wöchentlichen Dosis seit dem 10. Lebensjahr kam es bei keinem der 34 Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B unter Prophylaxe.

Substitutionsfrequenz seit dem 10. LJ erhöht	Ja (in %)	Nein (in %)
AG 10-14 (n=18)	11,1 (n=2)	88,9 (n=16)
AG 15-19 (n=9)	0	100 (n=9)
AG 20-24 (n=4)	25 (n=1)	75 (n=3)
AG $\geq 25$ (n=3)	100 (n=3)	0
Alle AG (n=34)	17,6 (n=6)	82,4 (n=28)

*Tab. 10: Erhöhung der Substitutionsfrequenz bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. Lebensjahr*

Zu einer Erhöhung der Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr kam es bei 6 der 34 Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B (17,6 %). Bei 28 Patienten (82,4 %) wurde keine Erhöhung vorgenommen.

Substitutionsfrequenz seit dem 10. LJ reduziert	Ja (in %)	Nein (in %)
AG 10-14 (n=18)	0	100 (n=18)
AG 15-19 (n=9)	0	90 (n=9)
AG 20-24 (n=4)	25% (n=1)	75% (n=3)
AG $\geq 25$ (n=3)	33,3 (n=1)	66,6 (n=2)
Alle AG (n=34)	5,9 (n=2)	94,1 (n=32)

*Tab. 11: Reduzierung der wöchentlichen Substitutionsfrequenz bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. Lebensjahr*

Zu einer Verringerung der Substitutionsfrequenz bei den Patienten mit schwerer Hämophilie unter Prophylaxe kam es bei 2 Patienten (5,9 %).

### **3.13.5 Ursachen der Therapieänderung**

Zu einer Erhöhung der Faktordosis bzw. der Substitutionsfrequenz führten eine Zunahme des Körpergewichts, vermehrte Gelenkblutungen (Sprunggelenk-, Kniegelenk-, Hüftgelenkblutung), erhöhte Hämatomneigung, vermehrte Blutungsneigung, Nasenbluten, Schmerzen in den Gelenken und Krepitationen im OSG. Bei einer kleinen Anzahl der Patienten waren die Gründe, die zu einer Therapieänderung führten, nicht zu ermitteln. Die unzureichende Adherence der Patienten war in einem Fall ursächlich für die Verringerung der Substitutionsfrequenz, bei einem Patienten kam es aufgrund der Verringerung von Gelenkblutung zur Reduktion der Substitutionsfrequenz.

### **3.13.6. Auswirkungen der Therapieänderung auf die Blutungsneigung bzw. auf das Auftreten von Gelenkblutungen**

Wenn eine Veränderung der Therapie vorgenommen wurde, verursachte diese bei keinem der 57 Patienten einen Anstieg der Gelenkblutungen oder eine vermehrte Blutungsneigung.

### 3.13.7 Dosisverlauf

#### 3.13.7.1 Dosisverlauf aller Patienten mit Prophylaxe

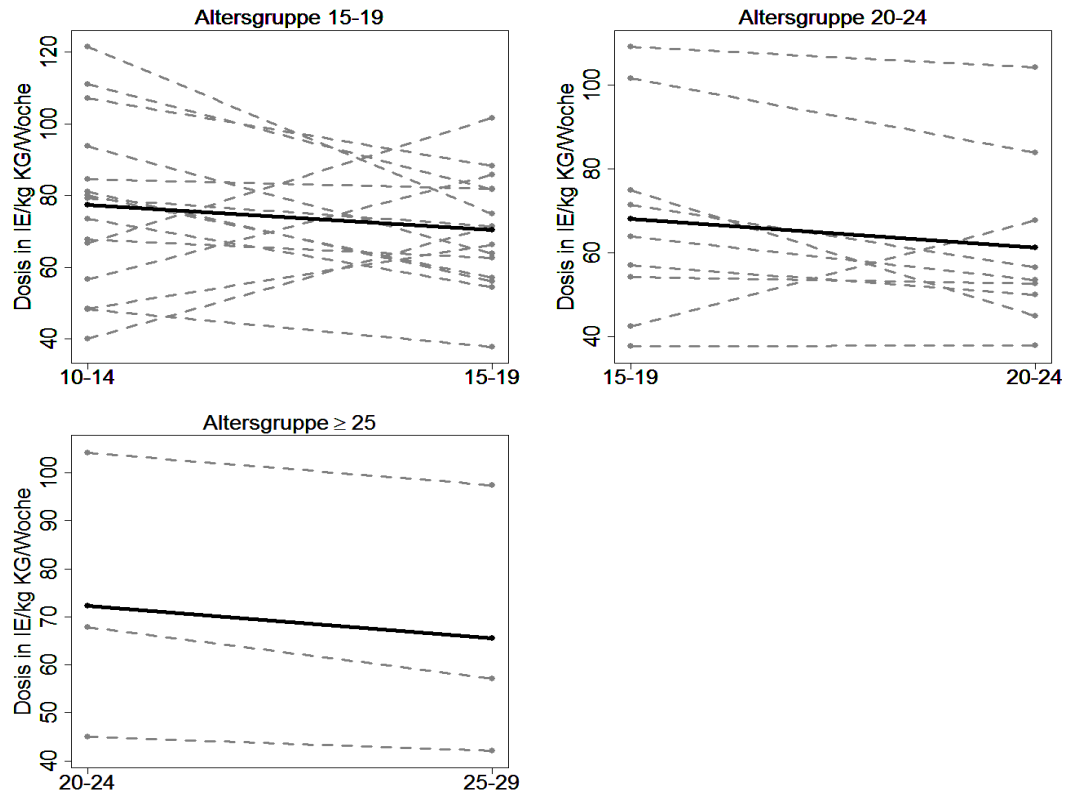


Abb. 20: Dosisverlauf aller Patienten unter Prophylaxe (n=38)

Die Abbildung 20 zeigt den Verlauf der wöchentlichen Dosis für alle Patienten unter Prophylaxe mit Hämophilie A und B. Zur Verdeutlichung werden die drei Übergänge zur nächstälteren Altersgruppe getrennt gezeigt, da die meisten Patienten noch nicht alle Altersstufen erreicht haben. Der Dosisunterschied zwischen allen Altersgruppen war nicht signifikant.

### 3.13.7.2 Dosisverlauf der Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe

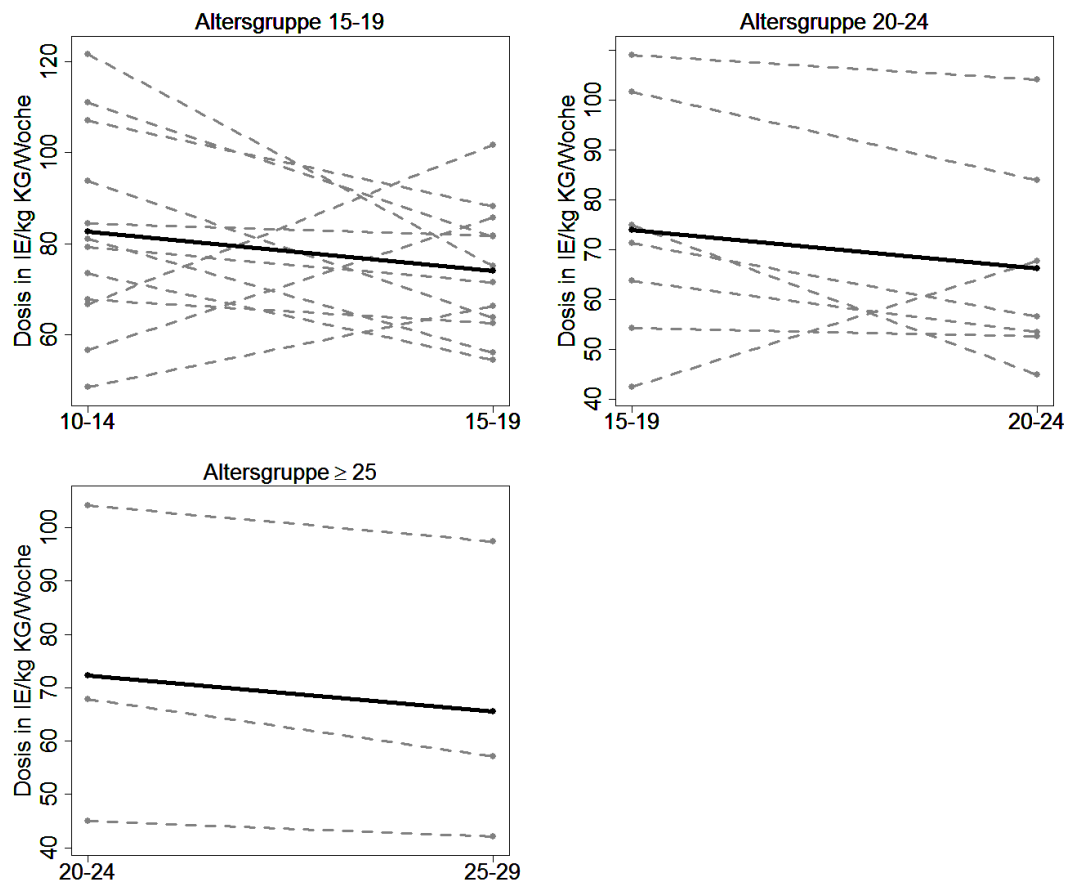


Abb. 21: Dosisverlauf aller Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)

Die Abbildung 21 zeigt den Verlauf der wöchentlichen Dosis für alle Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe. Zur Verdeutlichung werden die drei Übergänge zur nächstälteren Altersgruppe getrennt gezeigt, da die meisten Patienten noch nicht alle Altersstufen erreicht haben.

Die wöchentlichen Dosen zwischen aufeinanderfolgenden Altersgruppen wurden mit dem gepaarten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Es wurde die Annahme getestet, dass die Dosis mit der Zeit abnimmt, also lautete die Alternativhypothese für jeden Vergleich, dass die Dosis in der höheren Altersgruppe niedriger ist. Ein p-Wert un-



ter 0.05 wurde als signifikant angenommen. Die Dosis zwischen der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen und der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen hat sich im Mittel um 8,6 IE/kg KG verringert (Range von -46,6 bis 35 IE/kg KG, Median -13,3 IE/kg KG, p-Wert: 0.12). Die Dosis zwischen der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen und der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen verringerte sich durchschnittlich um 7,8 IE/kg KG (Range von -30,1 bis 25,2 IE/kg KG, Median -10,3 IE/kg KG, p-Wert: 0.11). In der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen verglichen mit der Altersgruppe der über 24-Jährigen erniedrigte sich die Dosis im Durchschnitt um 6,8 IE/kg KG (Range von -10,6 bis -2,8 IE/kg KG, Median 6,8 IE/kg KG, p-Wert: 0.12). Die Unterschiede waren zwischen allen Altersgruppen nicht signifikant.

### 3.13.8 Änderung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren

#### 3.13.8.1 Änderung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren bei allen Patienten unter Prophylaxe

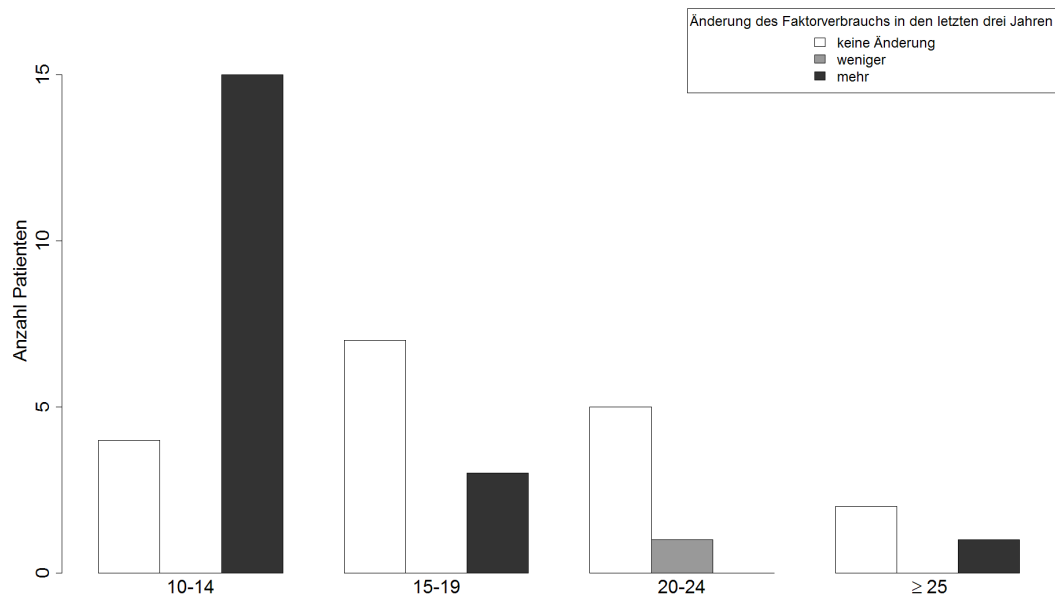


Abb. 22: Änderung des Faktorverbrauchs bei allen Patienten unter Prophylaxe (n=38)

Die Abbildung 22 stellt die Erhöhung bzw. Verringerung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren vor der Datenerhebung dar, aufgeteilt nach Altersgruppen. Es zeigt sich, dass es nur in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen zum Anstieg des Faktorverbrauchs kam (n=15), während in den anderen Altersgruppen bei den meisten Patienten der Faktorverbrauch gleich blieb.

### 3.13.8.2 Änderung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und B

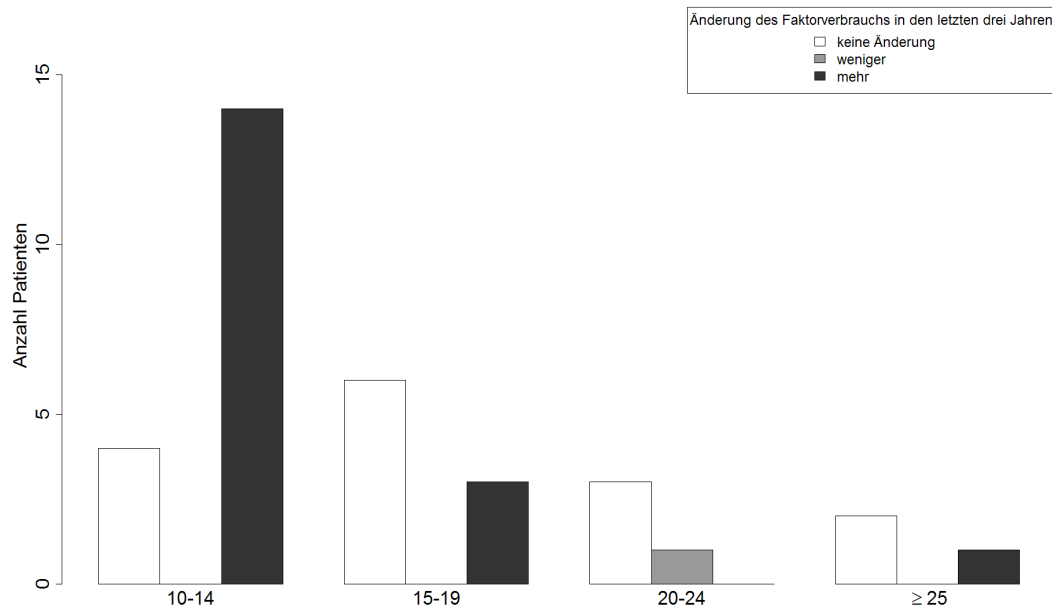


Abb. 23: Änderung des Faktorverbrauchs bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)

Die Erhöhung bzw. Verringerung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren vor Datenerhebung bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und B wird in Abbildung 23 dargestellt, aufgeteilt nach Altersgruppen. Es zeigt sich, dass es nur in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen zum Anstieg des Faktorverbrauchs kam (n=14), während in den anderen Altersgruppen bei den meisten Patienten im Vordergrund ein gleichbleibender Verbrauch stand.

### 3.14 Anteil regelmäßiger Prophylaxe

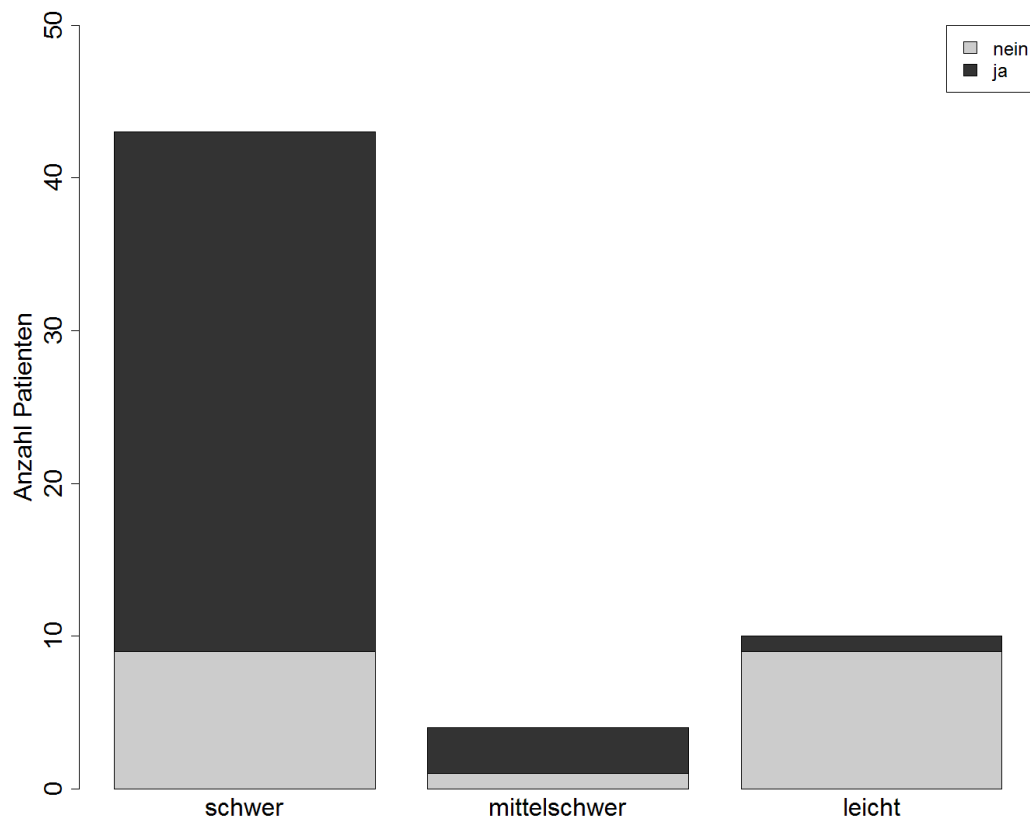


Abb. 24: Prophylaxe regelmäßig nach Schweregrad (n=57)

Eine regelmäßige Prophylaxe führten 38 von 57 Patienten (66,7 %) durch (siehe Abbildung 24). In der Gruppe der schweren Hämophilie substituierten 34 Patienten regelmäßig (79,1 %) und nur 9 Patienten (20,9 %) unregelmäßig. 3 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie (75 %) führten eine regelmäßige Prophylaxe durch, wohingegen dies bei lediglich einem Patienten (10 %) mit leichter Hämophilie der Fall war. Bei 9 Patienten mit leichter Hämophilie (90 %) wurde eine Faktorgabe nur im Bedarfsfall durchgeführt.

### **3.15 Ambulanzbesuche pro Jahr und Patientenadherence**

Den Patienten wurde empfohlen, sich zwei Mal pro Jahr in der Ambulanz vorzustellen. Bei jeder Vorstellung wurden die Patienten untersucht und die weitere Behandlung besprochen bzw. die Dosis und die Substitutionsfrequenz angepasst. 31 von 57 Patienten (54,4 %) stellten sich zwei Mal pro Jahr in der Hämophilieambulanz vor, 24 Patienten (42,1 %) ein Mal pro Jahr, ein Patient (1,8 %) drei Mal pro Jahr und ein Patient (1,8 %) weniger als ein Mal pro Jahr. Als adherent wurden 43 von 57 Patienten (75,4 %) eingestuft, das heißt, die angeordnete und die vom Patienten durchgeführte Dosishöhe und -frequenz stimmten überein. 14 Patienten (24,6 %) waren gemäß dieser Definition nicht adherent.

### **3.16 Operationen, interventionelle Verfahren und Transfusionen**

7 Patienten (12,3 %) wurden am Sprunggelenk und 3 Patienten (5,3 %) am Ellenbogengelenk operiert, ein Patient (1,8 %) sowohl am Knie als auch am Ellenbogengelenk. Bei 3 Patienten (5,3 %) wurden Kniegelenkspunktionen vorgenommen. Eine Substitution mit Erythrozytenkonzentraten aufgrund einer hämodynamisch relevanten Blutung musste bei 6 Patienten (10,5 %) durchgeführt werden.

### **3.17 Psychosoziale Aspekte**

#### **3.17.1 Konstitution**

Die Körpergröße und das Gewicht der Patienten wurden der Patientenakte entnommen und daraus der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt. Der BMI ist eine vielfach bewährte Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße. Nach dem BMI-Wert wurden die über 18-jährigen Patienten der jeweils zutreffenden Kategorie zugeordnet (Untergewicht bis  $18,49 \text{ kg/m}^2$ , Normalgewicht von  $18,5 \text{ kg/m}^2$  bis  $24,99 \text{ kg/m}^2$  oder Übergewicht ab  $25 \text{ kg/m}^2$ ). Bei den unter 18-jährigen Patienten erfolgte die Kategorisierung je nach Alter anhand der pädiatrischen Perzentilentabellen nach Kromeyer-Hauschild [199, 200]. Normalgewichtig waren demnach 41 (71,9 %), untergewichtig 7 (12,3 %) und übergewichtig 9 Patienten (15,8 %). Der BMI lag im Median bei 20,18 und im Mittelwert bei 21,09 (Range 15,37 bis 33,08).

#### **3.17.2 Sportliche Aktivität**

Zur sportlichen Aktivität könnten für 31 Patienten (54,4 %) aus den Patientenakten keine spezifischen Informationen entnommen werden. Regelmäßig Sport trieben demnach 17 Patienten (29,8 %), 9 Patienten (15,8 %) übten hingegen nur unregelmäßig sportliche Aktivitäten aus.

#### **3.17.3 Ausbildung und Beruf**

In den Altersgruppen der 10- bis 14-Jährigen ( $n=25$ ) und der 15- bis 19-Jährigen ( $n=13$ ) waren jeweils alle Patienten Schüler. In der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen ( $n=13$ ) waren 6 Patienten (46,2 %) Studenten, 4 Patienten (30,8 %) absolvierten eine Ausbildung (Lagerist, technischer Zeichner, Industriekaufmann, Mechatroniker) und 3 Patienten (23,1 %) waren bereits berufstätig (als Landwirt, Bürokaufmann und Verwaltungsfachangestellter). Bei den über 24-Jährigen ( $n=6$ ) waren 5 Patienten (83,3 %) berufstätig (als Versicherungskaufmann, technischer Zeichner, Planungsingenieur, Elektromeister und Diplom-Ingenieur für Elektrotechnik), und ein Patient (16,7 %) war Student.

### **3.17.4 Wunschberuf**

Einen Wunschberuf gaben 10 Patienten von 25 Patienten (40 %) in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen an, Genannt wurden folgende Berufe: Computer-Programmierer, Kfz-Mechaniker, Fußballer, Soldat, Schauspieler, Angler, Architekt, Elektroniker, technischer Zeichner, Verkäufer und Bäcker. 3 Patienten (12 %) gaben an, noch keine besondere Vorstellungen zum Wunschberuf zu haben. 12 Patienten (48 %) machten hierzu keine Angabe.

Aus der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen nannten 8 von 13 Patienten (61,5 %) einen Wunschberuf, folgende Berufe wurden genannt: Mechatroniker, Informatiker, Bankkaufmann, Industriemechaniker, Bürokaufmann, Elektroingenieur, Maschinenbauingenieur und ein kaufmännischer Beruf. 2 Patienten (15,4 %) gaben keine Antwort, 3 Patienten (23,1 %) hatten keine Vorstellungen bezüglich des Wunschberufs.

6 von 13 Patienten (46,2 %) in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen machten folgende Angaben: Zahnarzt, Automechatroniker, Landwirt, Mediengestalter, Wissenschaftler und Elektroingenieur. Die restlichen 7 Patienten (53,8 %) gaben auf die Frage nach dem Wunschberuf keine Antwort.

Bei den über 24-Jährigen gab es keine Antwort auf diese Frage.

### 3.17.5 Einschränkungen in der Berufswahl und die dazu führenden Gründe

Eingeschränkt in der Berufswahl	Ja (in %)	Nein (in %)	Keine Angabe (in %)
AG 10-14 (n=25)	12 (n=3)	52 (n=13)	36 (n=9)
AG 15-19 (n=13)	30,8 (n=4)	53,8 (n=7)	15,4 (n=2)
AG 20-24 (n=13)	38,5 (n=5)	61,5 (n=8)	
AG $\geq 25$ (n=6)	33,3 (n=2)	66,7 (n=4)	
Alle AG (n=57)	24,6 (n=14)	56,1 (n=32)	19,3 (n=11)

Tab. 12: Einschränkung in der Berufswahl aufgeteilt nach Altersgruppe

Nur ein geringer Anteil (12 %) der Patienten in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen fühlte sich in der Berufswahl eingeschränkt. Allerdings machten 36 % dieser Altersgruppe keine Angaben zu dieser Frage. In der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen sahen sich 53,8 % als nicht eingeschränkt, 30,8 % gaben an, sich eingeschränkt zu fühlen, und 15,4 % gaben keine Antwort auf diese Frage. 38,5 % der 20- bis 24-jährigen Patienten fühlten sich in der Berufswahl eingeschränkt, 61,5 % hingegen nicht. Die über 24-Jährigen fühlten sich zu 66,7 % nicht eingeschränkt, 33,3 % sahen sich dagegen limitiert. Insgesamt empfanden sich 56,1 % aller Patienten hinsichtlich ihrer Berufswahl als nicht eingeschränkt.

Bezüglich der Einschränkung in der Berufswahl ließen sich drei Kategorien erkennen. In der ersten Kategorie sahen sich die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung allgemein eingeschränkt (Begründung zum Beispiel: „wegen der Hämophilie“). In der zweiten Kategorie gaben die Patienten konkrete körperliche Beschwerden als Grund für ihre subjektive Eingeschränktheit an (exemplarische Begründungen: „wegen häufiger Blutungen“, „oft Gelenkschmerzen“).

Für bestimmte Berufe eingeschränkt empfanden sich Patienten, deren Antworten in die dritte Kategorie fielen (etwa: „bestimmte Berufe kommen nicht in Frage, zum Beispiel Sportlehrer“, „mit Gerinnungsstörungen kann man nicht Pilot werden“ etc.). Von den 14 Patienten, die sich derart hinsichtlich der Berufswahl eingeschränkt fühlten, nannten 7 Patienten folgende Berufe als ihre eigentliche erste Wahl: Fußballer, Polizist, Bundeswehrsoldat, Pilot, Automechatroniker und Bergführer.



### 3.17.6 Berufsberatung

Berufsberatung beansprucht	Ja (in %)	Nein (in %)	Keine Angabe (in %)
AG 10-14 (n=25)	0	60 (n=15)	40 (n=10)
AG 15-19 (n=13)	46,1 (n=6)	53,9 (n=7)	0
AG 20-24 (n=13)	46,1 (n=6)	53,9 (n=7)	0
AG $\geq 25$ (n=6)	100 (n=6)	0	0
Alle AG (n=57)	31,6 (n=18)	50,9 (n=29)	16,9 (n=10)

*Tab. 13: In Anspruch genommene Berufsberatung aufgeteilt nach Altersgruppe*

Zu der Frage, ob eine Berufsberatung in Anspruch genommen wurde, gaben in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen 40 % der Patienten keine Antwort. Der restlichen Patienten (60 %) hatten noch keine Berufsberatung in Anspruch genommen. In den zwei folgenden Altersgruppen waren die Anteile der Patienten, die eine bzw. keine Berufsberatung bekommen hatten, nahezu gleich. In der Altersgruppe der über 24-Jährigen hatten alle Patienten eine Berufsberatung in Anspruch genommen.

### 3.17.7 Berufswechsel

Berufswechsel	Ja (in %)	Nein (in %)	Keine Angabe (in %)
AG 10-14 (n=25)	0	12 (n=3)	88 (n=22)
AG 15-19 (n=13)	0	15,4 (n=2)	84,6 (n=11)
AG 20-24 (n=13)	7,7 (n=1)	61,5 (n=8)	30,8 (n=4)
AG $> 25$ (n=6)	16,7 (n=1)	83,3 (n=5)	0
Alle AG (n=57)	3,5 (n=2)	31,6 (n=18)	64,9 (n=37)

*Tab. 14: Berufswechsel aufgeteilt nach Altersgruppe*

Zu einem Berufswechsel kam es bei insgesamt 2 Patienten aus den älteren Altersgruppen.

### 3.18 Krankheitsbedingte Einschränkungen

#### 3.18.1 Fehlzeiten pro Jahr und Beschwerden bei einer Krankmeldung

Überhaupt keine Fehlzeiten aufgrund der Hämophilie pro Jahr fielen bei 26 von 57 Patienten (45,6 %) an. Weniger als eine Woche jährlich waren 20 Patienten (35,1 %) krankgeschrieben. Einen krankheitsbedingten Ausfall für zwei bis drei Wochen pro Jahr hatten 6 Patienten (10,5 %). 5 Patienten (8,8 %) beantworteten die Frage nicht.

Als Ursachen für eine Krankmeldung wurden am häufigsten Gelenkblutungen (Sprung, Knie- und Ellenbogengelenkblutung) genannt, die vergesellschaftet mit Schmerzen und Bewegungseinschränkung auftraten. Verletzungen, Hämatome, Nasenbluten und Fahrten in die Gerinnungsambulanz wurden als weitere Gründe für Fehlzeiten angegeben.

#### 3.18.2 Behindertenausweis

Einen Behindertenausweis zu haben, gaben 40 von 57 befragten Patienten (70,2%) an, 15 Patienten (26,3 %) hatten keinen. 2 Patienten (3,5 %) machten keine Angabe.

#### 3.18.3 Gespräch mit Schule/Arbeitgeber über die Diagnose

Diagnose mitgeteilt	Ja (in %)	Nein (in %)	Keine Antwort (in %)
AG 10-14 (n=25)	8 (n=2)	12 (n=3)	80 (n=20)
AG 15-19 (n=13)	7,7 (n=1)	15,4 (n=2)	38,5 (n=10)
AG 20-24 (n=13)	69,2 (n=9)	15,4 (n=2)	15,4 (n=2)
AG $\geq$ 25 (n=6)	83,3 (n=5)	16,7 (n=1)	
Alle AG (n=57)	29,8 (n=17)	14 (n=8)	56,1 (n=32)

*Tab. 15: Mitteilung der Diagnose an Schule oder Arbeitgeber*

Über ihre Erkrankung hatten 17 von 57 Patienten (29,8 %) mit Schule oder Arbeitgeber gesprochen, 9 Patienten (14 %) hatten kein Gespräch geführt. 32 Patienten (56,1 %) gaben keine Antwort auf diese Frage.

### **3.19 Vergleich der Daten aus den Patientenakten und den Fragebögen**

Um zu untersuchen, wie die Patienten ihre Krankheit wahrnahmen, wurden die Patientenantworten aus dem Fragebogen mit den entsprechenden Einträgen in der Patientenakte verglichen. Untersucht wurden die Variablen Dosis, Dosiserhöhung und -erniedrigung, Substitutionsfrequenz, Substitutionsfrequenzerhöhung und -erniedrigung, Gelenkblutungen, aktuelle Blutungen, Prophylaxe und Änderung des Faktorverbrauchs in den letzten drei Jahren. Hierfür wurde die Differenz der Werte (Fragebogen versus Akte) berechnet und mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für eine Stichprobe die Nullhypothese getestet, dass der Median der Differenzen gleich 0 ist. Für keine der Variablen konnte die Nullhypothese verworfen werden, selbst dann nicht, wenn man den Schweregrad der Krankheit berücksichtigt.

Allerdings fielen in den Kategorien Beginn der Prophylaxe, Gründe für den Präparatewechsel, Krankheitstage und Vorhandensein eines Behindertenausweises Unterschiede auf. Die Patienten gaben einen deutlich früheren Beginn der Prophylaxe an, als aus den Akten hervorging. Bei den Angaben, die den Präparatewechsel betreffen, stimmten die Daten zum größten Teil überein. Einem kleineren Anteil der Patienten waren die konkreten Gründe, die zum Präparatewechsel geführt haben, offenbar nicht eindeutig klar. Diese begründeten den Wechsel mit einer ärztlichen Empfehlung bzw. Anordnung. Zu den krankheitsbedingten Fehltagen gaben die Patienten einen höheren Anteil an, als in den Akten verzeichnet war. Zudem wurden bei 40 % der Hämophilen im Rahmen der ambulanten Vorstellung keine Daten bezüglich der Fehltag systematisch erfasst. Ebenso fehlten in den Akten bei 66,1 % der Patienten die Angaben bezüglich des Behindertenausweises. Aus der Fragebogeauswertung ergab sich hingegen ein Anteil der Patienten mit Behindertenausweis von 70,2 %.

## IV. Diskussion

### 4.1 Methodik und Statistik

Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist für eine single-center-Studie aus dem Bereich der Hämophilieforschung relativ hoch, da es sich um eine seltene Erkrankung mit insgesamt wenigen potentiell verfügbaren Probanden handelt. Wie bereits erwähnt, waren im gesamten Bundesgebiet in den Jahren 2010/2011 insgesamt nur 9.448 Patienten mit Hämophilie A oder B in den 47 registrierten Spezialambulanzen in Behandlung [5]. Trotz teils noch minderjähriger Patienten und eines umfangreichen Fragebogens konnte eine durchaus hohe Rücklaufquote von 75 % (60 zurückgesandte Fragebögen bei einem Kollektiv von 80 Patienten) erreicht und somit eine relativ große Stichprobe generiert werden. Es gelang, 57 Patienten in die Studie einzuschließen, was nach aktuellsten Daten 44,4 % aller zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Zentrum für pädiatrische Hämostaseologie der LMU München behandelte Hämophiliepatienten entspricht.

Das Kollektiv erwies sich in den wesentlichen epidemiologischen Kennzahlen als repräsentativ. Folgende Aspekte entsprachen jeweils annähernd den aus der Epidemiologie bekannten Größenordnungen:

- Verteilung zwischen Hämophilie A und B: In der Literatur wird ein Anteil von 80 bis 85 % für die Hämophilie A beschrieben [7], in der vorliegenden Stichprobe waren es 87,7 %.
- Geschlechterverhältnis: Aus der Literatur sind nur sehr seltene Fälle von weiblichen Hämophiliepatientinnen bei Vorliegen bestimmter Konstellationen beschrieben [2]. Unter den grundsätzlich infrage kommenden 60 Patienten der Stichprobe mit zurückgesandten Fragebögen befand sich eine weibliche Patientin, die jedoch aufgrund eines positiven Hemmkörperrnachweises aus der Studie ausgeschlossen werden musste.
- Häufigkeitsverteilung der zugrunde liegenden Genmutationen: In 40 bis 50 % der schweren Hämophilie A liegt eine Inversion des Introns 22 zugrunde [16, 19]. Die untersuchte Patientengruppe wies die typischen Mutationsvarianten auf, bei 31,6 % lag eine Intron-22-Inversion vor.

- Durchschnittsalter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose: Typischerweise kommt es im Krabbel- bzw. Lauflernalter zu den ersten typischen Symptomen [7], dem entspricht ein in der vorliegenden Studie festgestelltes Durchschnittsalter bei Erstmanifestation von 12,7 Monaten.
- Erstmanifestation: In der Regel fallen die mittelschwere und die schwere Hämophilie durch spontane Blutungen in Gelenke (80 %), Muskulatur (13 %) und Weichteile auf [7]. In der Stichprobe führten vorrangig spontane Einblutungen in die Haut und Weichteilhämatome, Lippenbandrisse sowie auffällige Gerinnungswerte bei der präoperativen Vorbereitung zur Diagnosestellung.
- Die am häufigsten durch Blutung betroffenen Gelenke sind die Kniegelenke [7], dies traf auch in der untersuchten Patientengruppe zu.

Dennoch wäre mit einer größeren Anzahl eingeschlossener Patienten die statistische Aussagekraft vermutlich noch besser. Insbesondere in einigen Untergruppen waren nur wenige Patienten vertreten. So umfasste die Altersgruppe der über 24-Jährigen lediglich 6 Patienten. Viele der potentiell infrage kommenden Patienten, die für die Befragung nicht erreichbar waren oder trotz telefonischer Zusage den Fragebogen nicht zurückschickten, gehörten eben dieser Altersgruppe an. Die Gründe, warum ausgerechnet in dieser Altersgruppe die Motivation zur Studienteilnahme eher gering ausfiel, sind unbekannt. Es stellt sich die Frage, ob die Patienten, die den Aufwand der Studienteilnahme scheuten, einen zu geringen Leidensdruck hatten, um sich mit ihrer Krankheit zu beschäftigen, oder ob sie sich eher zu beeinträchtigt fühlten, um sich zusätzlich mit dem Aufwand einer Studienteilnahme zu befassen. Da sich die Einschränkungen von Hämophiliepatienten unter moderner Therapie in klinisch kaum mehr relevantem Ausmaß darstellen [92, 93, 94], ist letzteres eher unwahrscheinlich. Darum ist anzunehmen, dass ein Teil der Patienten, die kaum unter Beeinträchtigungen durch die Hämophilie leiden, zu wenig Motivation für eine derartige Studienteilnahme aufbringen kann.

Durch eine regere Teilnahme der bereits berufstätigen Hämophiliepatienten wäre mutmaßlich ein exakteres Bild des Krankheitsverlaufs in Bezug auf Therapieänderung, Gelenkblutungen, Lebensqualität und berufliche Entwicklung möglich gewesen, was ein erklärtes Ziel der Studie war. Insbesondere die Auswirkung auf die Berufstätigkeit erscheint bislang als unzureichend erforscht [185]. Unklar bleibt, ob die in dieser Alters-

gruppe gewonnenen Erkenntnisse über die Berufssituation sowie Krankheitsverlauf dadurch tatsächlich repräsentativ sind. Es ist davon auszugehen, dass in den jüngeren Altersgruppen durch die elterliche Sorge und Verantwortlichkeit die Motivation zur Teilnahme an der Studie ausgeprägter war.

Weitere Untergruppen wie Patienten mit Hämophilie B oder Patientinnen sind naturgemäß zahlenmäßig gering ausgeprägt. Um in diesen Gruppen wirklich aussagkräftige Daten zu generieren, wäre eine erheblich größere Stichprobe notwendig. Dies würde multizentrische Studien erfordern. Durch die Rekrutierung der Patienten aus einem einzelnen Hämophiliezentrum kann auch eine Verzerrung der Ergebnisse bezüglich der Therapie-schemata durch lokale Eigenheiten bedingt sein, auch dies würde für multizentrische Folgestudien sprechen.

## 4.2 Adherence

Die vorliegende Studie umfasst mit mehr als 20 Jahren einen relativ großen Studienzeitraum und ermöglicht so einen guten Überblick über Langzeitverläufe und die Veränderungen von Therapieregimes. Nachteilig ist jedoch, dass insbesondere bei älteren Patienten Angaben zu Details länger zurückliegender Therapieabschnitte unter Umständen nicht mehr exakt erinnerlich sind. Um dies auszuschließen und die Zuverlässigkeit der aus den Fragebögen gewonnenen Daten sicherzustellen, fand zusätzlich zur Fragebogenauswertung eine sorgfältige Aktenanalyse mit genauer Kontrolle der Chargendokumentation statt. Die hierbei teilweise festgestellten Diskrepanzen konnten als Hinweis auf Erinnerungslücken, verzerrtes Empfinden der Auswirkungen der eigenen Erkrankung oder gar als mangelhafte Adherence erkannt werden.

Unter statistischen Gesichtspunkten kam es zu keiner signifikanten Abweichung zwischen Patientenantworten und Aktendokumentation. Dennoch weist die vorliegende Studie die bekannten Einschränkungen einer retrospektiven Datenerhebung auf, welche unter anderem keine Rückschlüsse auf Kausalitäten erlaubt. Ein prospektives Studiendesign würde hierbei sicherlich eine verbesserte Datengrundlage liefern, ist aber unter praktischen Gesichtspunkten mit einem erheblichen Mehraufwand für die Patienten verbunden. Eine Dosisreduktion wäre den Patienten schwer vermittelbar, da man eine potentiell schlechtere Therapie vermeiden möchte, so dass eine ausreichende Teilnehmerzahl vermutlich nicht zu acquirieren wäre, und auch eine Genehmigung der Ethikkommission wäre fraglich.

Die Überprüfung hinsichtlich der Therapieadherence warf bei einigen Patienten die Frage auf, wie deren Adherence zu bewerten sei. In der vorliegenden Studie wurde folgendermaßen verfahren: Patienten, die zwar eine regelmäßige Prophylaxe durchführten, aber von der durch die Hämophilieambulanz angeordneten Frequenz und Menge der Faktorsubstitution abwichen, wurden als nicht adherent klassifiziert. Dies galt auch, wenn deren Therapieschema die Definition einer kontinuierlichen Therapie erfüllte, wonach die Absicht zu therapieren an 52 Wochen pro Jahr besteht und an 45 Wochen pro Jahr (85 %) tatsächlich durchgeführt wird [113].

Als nicht adherent wurden ebenso Patienten eingestuft, die grundsätzlich trotz gegenteiliger Empfehlung keine Prophylaxe durchführten. Bei einigen Patienten war die Adhe-

rence im Verlauf des Beobachtungszeitraums nicht gleichbleibend, sondern es wechselten sich Zeitabschnitte der Prophylaxe und der Bedarfssubstitution ab. Patienten, die sich über große Teile des Studienzeitraumes an die Anordnungen hielten, aber vorübergehend davon abwichen (z.B. durch Verringerung der Häufigkeit oder längere intermittierende Phasen, in denen nur bedarfsweise substituiert wurde), wurden als nicht adherent gewertet.

Bei den nicht kontinuierlich adherenten Patienten fiel auf, dass die Adherence vor allem während der Pubertät nachließ, wie bereits in vorhergehenden Studien gezeigt wurde [165]. Mit dem Erreichen des jungen Erwachsenenalters und eines mutmaßlich gesteigerten Verantwortungsbewusstseins gegenüber der eigenen Gesundheit befolgten die Patienten eher wieder die verordnete Therapie.



### 4.3 Therapieveränderung

Die Entscheidung, die Therapieverläufe in Abschnitte von je fünf Jahren einzuteilen, fiel unabhängig von der Adherence. Vielmehr wurden die Zeiträume festgelegt, um die Therapie zu Beginn der Pubertät (Alter 10 bis 14 Jahre), zum Ende der Pubertät (Alter 15 bis 19 Jahre), im jungen (Alter 20 bis 24 Jahre) und reiferen Erwachsenenalter (Alter 25 Jahre und älter) zur erfassen. Ziel war es, durch diese Aufteilung eine möglichst exakte Abbildung der Veränderungen der Therapie durch Wachstum und veränderte körperliche Aktivität herauszuarbeiten.

Mehr als die Hälfte der Patienten wechselte im Laufe des Beobachtungszeitraums mindestens einmal das Präparat. Dieser zunächst hoch erscheinende Anteil lässt sich aber zumeist durch die Weiterentwicklung der Präparate erklären, wie etwa den Wechsel von einem plasmatischen auf ein rekombinantes Präparat oder innerhalb der rekombinanten Faktorpräparate auf eines der nachfolgenden Generation.

Die Vorteile einer prophylaktischen Substitutionstherapie im Vergleich zu einer bedarfsorientierten Therapie sind, wie bereits dargestellt wurde, gut belegt. Insbesondere zielte die vorliegende Studie darauf ab, Aussagen über die Zahl der Blutungen unter Prophylaxe abhängig von der wöchentlichen Gesamtdosis und im zeitlichen Verlauf treffen zu können. Der Anteil der Patienten, die eine regelmäßige Prophylaxe durchführten, war naturgemäß abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. So führte in der Untergruppe der Patienten mit leichter Hämophilie lediglich ein Patient eine Prophylaxe durch, was die statistische Aussagekraft der Ergebnisse für dieses Subkollektiv stark einschränkt. Der Anteil der Patienten unter Prophylaxe war dafür jedoch mit 79 % in der Gruppe der Patienten mit schwerer Hämophilie erwartbar groß. Zugleich ist die klinische Relevanz der Behandlung für diese Untergruppe am bedeutendsten, weswegen im Folgenden die entsprechenden Ergebnisse genauer betrachtet werden sollen.

Vor allem im Hinblick auf eine potentielle Verringerung der Therapiekosten war es von besonderer Bedeutung, herauszufinden, ob sich Anhaltspunkte für eine mögliche Reduktion des Faktorverbrauchs nach Abschluss der Pubertät ohne klinischen Nachteil für die Patienten ergäben. Viele Studien erbrachten bereits Hinweise darauf, dass eine Dosisreduktion der Prophylaxe bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Hämophilie A und B möglich ist, ohne dass die Blutungsfrequenz zunimmt [166, 175, 176, 177,

178]. Ebenso ist bekannt, dass Erwachsene gewichtsbezogen eine geringere Faktorsubstitution benötigen als Kinder [117], da diese eine höhere Faktor-VIII-Clearance aufweisen [118, 119].

Verglichen wurde hier der wöchentliche Faktorverbrauch der Altersgruppen 1 (10 bis 14 Jahre, n=18), 2 (15 bis 19 Jahre, n=9), 3 (19 bis 24 Jahre, n=4), und 4 (25 bis 29 Jahre, n=3); er lag in der Altersgruppe 1 im Median bei 97,5 IE/kg KG/Woche, in der Altersgruppe 2 bei 78,3 IE/kg KG/Woche, in der Altersgruppe 3 bei 67,8 IE/kg KG/Woche und in der Altersgruppe 4 ( $\geq 25$  Jahre) bei 57,1 IE/kg KG/Woche. Allerdings waren die Unterschiede zwischen allen Altersgruppen zur jeweils benachbarten nicht signifikant. Der Grund hierfür könnte eine noch zu kleine Stichprobe sein. Auffällig ist jedoch, dass sich ein deutlich geringerer gewichtsbezogener Faktorverbrauch der Altersgruppe über 24 Jahre verglichen mit der jüngsten untersuchten Altersgruppe feststellen lässt.

Eine aktive Reduktion der Dosis wurde bei keinem der 34 Patienten durchgeführt, da diese stets individuell von den klinischen Blutungseigenschaften des jeweiligen Patienten abhängig ist und das Risiko einer Zunahme von Gelenkblutungen als hoch eingeschätzt wurde. Eine Erniedrigung der Substitutionsfrequenz erfolgte bei zwei Patienten, Gründe hierfür waren das Ausbleiben von Blutungsereignissen und mangelnde Adherence. In keinem dieser Fälle kam es in der Folge zu vermehrten Blutungsereignissen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine statistisch signifikante Verringerung des Faktorverbrauchs nachgewiesen werden. Von den 34 Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe wurde die Dosis im Lauf der Jahre bei 21 Patienten gewichtsadaptiert bzw. aufgrund vermehrter Gelenkblutungen oder des Auftretens einer Hämophiliearthropathie erhöht. Bei 6 Patienten kam es aus denselben Gründen zu einer Erhöhung der Substitutionsfrequenz. Die Dosiserhöhungen, die aufgrund einer Gewichtszunahme erfolgten, waren dazu jedoch meist nicht direkt proportional, so dass es bezogen auf das Körpergewicht bei vielen Patienten mit zunehmendem Alter tendenziell zu einer relativen Dosisreduktion kam. Folglich handelte es sich zwar um keine aktive Dosisreduktion, die Patienten wuchsen jedoch durch ihre wachstumsbedingte Gewichtszunahme vielmehr oft aus der jeweils vorhergehenden Dosierung heraus. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte auch hier das Signifikanzniveau nicht erreicht werden. Dennoch unterstützt dies und auch weitere Ergebnisse dieser Studie die Annahme,

dass eine Dosisreduktion im jungen Erwachsenenalter ohne Verschlechterung des klinischen Ergebnisses möglich ist:

- 24 von 43 Patienten mit schwerer Hämophilie (55,8 %) wiesen bis zum Untersuchungszeitpunkt keine klinischen und radiologischen Anzeichen für eine Hämophiliearthropathie auf, die restlichen 19 Patienten präsentierten immerhin einen zufriedenstellenden Gelenkstatus.
- Einer gelenkschirurgischen Operation mussten sich im Untersuchungszeitraum nur 11 von 57 untersuchten Patienten (19,2 %) unterziehen, bei 3 Patienten musste eine Kniegelenkspunktion durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass der Großteil der Patienten keine Operation oder Intervention vornehmen lassen musste.
- Bei fast allen Patienten mit schwerer Hämophilie unter Prophylaxe in den Altersgruppen 2 bis 4 wurde in den letzten drei Jahren vor der Datenerhebung keine Erhöhung der Faktorsubstitution vorgenommen.
- Über alle Altersgruppen hinweg zeigt sich, dass über zwei Drittel der Patienten höchstens einmal jährlich eine Gelenkblutung erlitten. Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens von Gelenkblutungen zwischen den einzelnen Altersgruppen, so kann man erkennen, dass es bei der Altersgruppe 2 gegenüber der Altersgruppe 1 ebenso wie bei Altersgruppe 3 gegenüber Altersgruppe 2 nicht zu einer Zunahme der Gelenkblutungen kam. Die Blutungsfrequenz war gleichbleibend oder sogar abnehmend. Lediglich in der ältesten Altersgruppen gab es einen Fall, in dem die Frequenz der Gelenkblutungen wieder zunahm. Dieser Patient wies bereits eine fortgeschrittene Hämophiliearthropathie mit entsprechend destruierten Gelenken und einer vermehrten Blutungsneigung auf.

Voraussetzung für eine Reduktion der Faktorsubstitution ist eine individuelle Betrachtung der körperlichen und beruflichen Belastung und insbesondere ein guter Gelenkstatus, der regelmäßiger Kontrollen bedarf [32, 44, 110, 111, 116]. Die Daten der vorliegenden Untersuchung bestätigen die Bedeutung der sehr frühen Prophylaxe [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56]. Patienten aus den jüngeren Altersgruppen (AG 1 und 2), die eine sehr frühe Prophylaxe durchführten, entwickelten wesentlich seltener eine Hämophiliearthropathie als ältere Patienten, die nach einem Regime mit später Prophylaxe be-

handelt wurden oder sich uneinsichtig bezüglich der Notwendigkeit einer konsequenten Prophylaxe zeigten und häufig eine Arthropathie entwickelten [86, 87, 88]. Anzunehmen ist, dass bei den älteren Patienten mit durch den späteren Prophylaxebeginn bedingten häufigeren Gelenkblutungen in den ersten Lebensjahren wegen des Vorliegens einer mehr oder weniger schweren Hämophiliearthropathie keine Dosisreduktion durchgeführt wurde.

#### **4.4 Sozialmedizinische Aspekte: Lebensqualität und Berufsperspektive**

Es ist ein großes Anliegen der modernen Hämophilie-Therapie, die bio-psycho-sozialen Aspekte der Erkrankung zu berücksichtigen und damit die Lebensqualität der Erkrankten zu verbessern [1, 112]. Erst in den letzten Jahren wurden erste Studien zur Erfassung der funktionellen Lebensqualität und möglicher Einflüsse auf die berufliche Entwicklung durchgeführt [185]. Es existieren speziell für die Erfassung der gesundheitsbezogener Lebensqualität entwickelte Fragebögen, die jedoch für die vorliegende Studie als zu umfangreich angesehen wurden, da dieser Teilaspekt nicht unter den primären Zielen war [77, 78, 79, 80, 81, 82].

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag nicht auf der Analyse potentiell bestehender Einschränkungen in der Berufswahl und im Berufsleben, sondern richtete sich auf die Entwicklung der Therapie und ihrer möglichen Reduktion. Dennoch war auch der Aspekt der Auswirkungen der Hämophilie auf die berufliche Perspektive von Interesse. Für die vorliegende Studie wurde eigens ein Fragebogeninstrument entworfen. Allerdings zeigte sich, dass Beeinträchtigungen im Berufsleben sowie der allgemeinen Lebensqualität schwierig zu quantifizieren sind, da das Gefühl der Eingeschränktheit sehr subjektiv und der Leidensdruck zwischen den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich verteilt ist. Insbesondere scheint das subjektive Gefühl des Eingeschränktheits stark von der Zugehörigkeit zur jeweiligen Altersgruppe abzuhängen. Dementsprechend konnte eine Einstufung nach objektiven Kriterien kaum erfolgen, die Auswertung erfolgte darum vorwiegend deskriptiv.

So gaben in der Altersgruppe von 10 bis 14 Jahren nur 12 % der Patienten an, durch die Hämophilie eingeschränkt zu sein. Demgegenüber standen 52 %, die sich nicht eingeschränkt fühlten (36 % beantworteten die entsprechende Frage im Fragebogen nicht). Eine mögliche Erklärung ist, dass sich Patienten dieses Alters häufig noch keine konkreten Gedanken über ihre Berufsperspektive gemacht haben. In der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen gab ein mehr als doppelt so hoher Anteil der Befragten (30,8 %) an, sich eingeschränkt zu fühlen, und deutlich weniger Patienten machten hierzu keine Angabe (15,4 %). Im Vergleich zur jüngsten Altersgruppe fiel auch auf, dass besonders häufig technische und kaufmännische Berufe als Berufsziel angegeben wurden. Man kann davon ausgehen, dass hier die Annahme einer körperlichen Einschränkung bewusst oder unbewusst einen Einfluss auf die Berufsperspektive genommen hat.

Den höchsten Anteil an Patienten, die sich als eingeschränkt bezeichnen, weist mit 38,5 % die Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen auf. Wahrscheinlich kamen diese Patienten bereits durch selbst erlebte Einschränkungen in der Berufsausübung zu ihrer Einschätzung. Verwunderlich ist allerdings, dass verglichen damit der Anteil derer, die sich eingeschränkt fühlten, in der Altersgruppe der über 24-Jährigen wieder auf ein Drittel abfiel. Über alle Altersgruppen hinweg fühlten sich lediglich 14 von 57 Patienten (24,6 %) durch die Hämophilieerkrankung eingeschränkt. Von diesen 14 Patienten, die sich als eingeschränkt bezeichneten, begründeten wiederum nur 7 diese subjektive Empfindung. Die genannten Gründe für die Einschränkung lassen sich in drei Kategorien unterteilen:

- Einige Patienten gaben ganz allgemein an, sich wegen der Hämophilie eingeschränkt zu fühlen, ohne dies weiter zu begründen.
- Eine zweite Gruppe äußerte konkrete körperliche Einschränkungen als Folgeerscheinung der Hämophilie.
- Eine dritte Gruppe gab als Begründung für das Gefühl der Eingeschränktheit an, dass sie aufgrund der Erkrankung keinen Zugang zu bestimmten Berufsbildern hätten, genannt wurden hierbei exemplarisch die Berufe Polizist und Pilot.

Aus diesen Angaben lässt sich der Schluss ziehen, dass zumindest für eine Untergruppe der Stichprobe nicht unbedingt konkrete körperliche Defizite das Gefühl der Behinderung hervorrufen, sondern dass es dafür auch genügt, eine vermeintliche oder tatsächlich existente Einschränkung in der Auswahl des Berufs zu erfahren. Dass das subjektive Empfinden der Einschränkung nicht zwangsläufig mit objektiven Parametern korreliert, ist daraus ersichtlich, dass die meisten therapieadherenten Patienten hämophiliebedingte Krankheitstage an nur wenigen Tagen pro Jahr angaben. Fast die Hälfte der Patienten (45,6 %) berichtete, in den zwölf Monaten vor der Befragung nie aufgrund der Hämophilie krankgeschrieben gewesen zu sein, ein weiteres Drittel weniger als eine Woche pro Jahr. Nur 10,5 % der Patienten berichteten von Krankschreibungen über zwei oder drei Wochen pro Jahr aufgrund der Hämophilie. Dies entspricht größenordnungsmäßig im Wesentlichen den aus der Literatur bekannten Daten [176].

Die meisten berufstätigen Patienten der Stichprobe gaben an, wegen ihrer Hämophilieerkrankung bereits zumindest einmal ein diesbezügliches Gespräch mit dem Arbeitge-

ber geführt zu haben. Mehr als zwei Drittel der 20- bis 24-Jährigen (69,2 %) und 83,3 % der über 24-Jährigen berichteten von einem solchen Gespräch. Hierbei geht es in der Regel nicht nur um Informationen zu Einschränkungen wie Fehltagen, sondern auch um Risikoreduktion. So ist es beispielsweise wichtig, dass die Mitarbeiter wissen, was zu tun ist, sollte sich ein Hämophiler am Arbeitsplatz verletzen. Nur wenige Patienten scheinen also ihre Erkrankung in ihrem Arbeitsalltag völlig außen vor lassen zu können.

Erfreulicherweise konnte festgestellt werden, dass einige der älteren Hämophiliepatienten offensichtlich auch körperlich fordernden Berufen nachgehen konnten. Die meisten Patienten, die diese Fragen beantworteten, tendierten jedoch zu Berufen ohne wesentliche physische Beanspruchung, im Vordergrund standen hier administrative, technische oder kaufmännische Berufe. Als Wunschberufe der ersten Wahl wurden jedoch auch Berufsbilder genannt, die eine gute körperliche Belastbarkeit voraussetzen. Daraus lässt sich ableiten, dass zumindest ein Teil der Befragten eigentlich gerne ein anderes Berufsziel angestrebt hätte, wenn die Krankheit nicht vorläge. Da die Hämophilie heutzutage eine gut behandelbare, aber nach wie vor mit Einschränkung verbundene und nicht heilbare Erkrankung darstellt, wird empfohlen, Berufe mit starker körperlicher Belastung und erhöhtem Verletzungsrisiko grundsätzlich zu meiden, so erfolgreich eine adäquate Faktorsubstitution auch sein mag. Berufe wie zum Beispiel Dachdecker bringen ein erhöhtes Verletzungsrisiko für einen Hämophilen mit sich.

Bei der Auswertung der Patientenakten hinsichtlich sozialmedizinischer Fragestellungen (Status der Ausbildung bzw. Berufstätigkeit, Daten zur Heimselbstbehandlung, wie zum Beispiel Alter bei deren Beginn, Anzahl der Krankheitstage pro Jahr, Vorhandensein eines Schwerbehindertenausweises und Grad der Behinderung) zeigte sich, dass diese Angaben bei einem großen Teil der Patienten nicht dokumentiert waren. Dies weist darauf hin, dass im untersuchten Zeitraum solche Aspekte eine nachgeordnete Rolle spielten und diesen im Arzt-Patientenkontakt und in der Dokumentation offensichtlich meist keine besondere Bedeutung beigemessen wurde. Um die Datengrundlage bei zukünftige Studien zu diesem Thema zu verbessern, wäre die Berücksichtigung solcher Informationen in einem regelmäßig auszufüllenden, standardisierten Anamnesebogen sinnvoll [188]. Die direkte Ansprache von Einschränkungen der Lebensqualität und der beruflichen Möglichkeiten im Speziellen könnte so auch das Bewusstsein bei den Betroffenen für diese Probleme verbessern, zudem könnten Schulungsangebote für Patienten wie auch für Eltern gezielter an die Adressaten herangetragen werden [192].

## **V. Zusammenfassung und Ausblick**

Ziel der Hämophilietherapie ist es, durch eine regelmäßige Substitution von Faktor VIII oder IX Blutungen zu vermeiden, das Risiko von Komplikationen und Folgeschäden zu minimieren und eine normale Gelenkfunktion möglichst lange zu erhalten bzw. wiederherzustellen und damit die Integration der Hämophilen in das normale soziale und berufliche Leben zu ermöglichen. Während die Überlegenheit der frühen, ausreichend hoch dosierten, gewichts-, pharmakokinetik- und blutungsadaptierten Prophylaxe gegenüber einer On-demand-Therapie bei Kindern seit längerem in mehreren Studien gezeigt werden konnte, wurde dies für die Jugendlichen und jungen Erwachsenen erst seit wenigen Jahren eindeutig belegt. Das Fortführen einer intensiven Prophylaxe zeigt hingegen nur geringfügig bessere Ergebnisse im Hinblick auf Blutungsfrequenz und Gelenkstatus im Vergleich zu einer intermittierenden, niedriger dosierten Prophylaxe. Aus gesundheitsökonomischen Aspekten ist somit möglicherweise eine individuell angepasste Reduktion der Prophylaxe bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu erwägen.

Ziel der Studie war es, im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie mittels Aktenauswertung zu untersuchen, wie sich die Therapie hinsichtlich der Dosis (IE/kg KG/Woche) und des Dosisintervalls sowie die jährliche Blutungsfrequenz bei jugendlichen und jung-erwachsenen Patienten mit Hämophilie A und B im Alter zwischen 10 und 30 Jahren verändert hatten. Erfasst wurde der Behandlungszeitraum zwischen den Jahren 1990 und 2012. Zur Ermittlung der Adherence und der sportlichen Betätigung erfolgte zusätzlich eine Patientenbefragung mittels eines Fragebogens.

Insgesamt wurden 57 Patienten in die Studie aufgenommen. Eine Prophylaxe erfolgte bei 79,1 % der Patienten mit schwerer, bei 75 % der Patienten mit mittelschwerer und bei 10 % der Patienten mit leichter Hämophilie. Es erfolgte eine Einteilung in vier Altersgruppen. Eine Reduktion der Prophylaxedosis erfolgte bei keinem der Patienten mit schwerer Hämophilie, während bei zwei Patienten mit schwerer Hämophilie die Substitutionsfrequenz reduziert wurde. Bei diesen Patienten traten keine vermehrten Blutungen nach erfolgter Reduktion auf.

Bei 61,8 % der Patienten wurde die Dosis an das in der Wachstumsphase zunehmende Gewicht adaptiert bzw. aufgrund vermehrter Gelenkblutungen erhöht. Nach Abschluss



des Wachstums blieb der Faktorverbrauch jedoch gleich. Da die Patientenzahlen der vorliegenden Studie nicht ausreichen, um über die Fragestellungen der Untersuchung statistische Signifikanz zu erzielen, sind zu deren endgültiger Klärung weitere prospektive Untersuchungen nötig, die am besten multizentrisch durchgeführt werden sollten. Deren Ziele sollten vor allem die Erfassung des Prophylaxeregimes bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A und B, der jährlichen Blutungsfrequenz sowie der sportlichen und beruflichen Aktivität mit Einfluss auf das Prophylaxeregime sein [143].

Auf diesem Weg können hoffentlich Kriterien identifiziert werden, die eine Dosisreduktion erlauben, ohne die Blutungsfrequenz zu erhöhen [37]. Ein großer Fortschritt für den Patientenkomfort wäre es, wenn dadurch vor allem auch die Frequenz der Faktorapplikation reduziert werden könnte [164]. Idealerweise sollte dies durch die Entwicklung von Faktorkonzentraten mit verlängerter Halbwertszeit ergänzt werden [108, 109, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142]. Eine seltener notwendige Injektion würde sicherlich gerade bei bisher noch nicht ausreichend adherenten Patienten zu einer besseren Akzeptanz und somit zu einem verbesserten klinischen Langzeitergebnis der Therapie und der Lebensqualität führen [165, 190].

Verschiedene Studien [201, 202, 203] sowie eigene Erfahrungen in der klinischen Versorgung jugendlicher Patienten mit Hämophilie zeigen, dass es mit zunehmendem Alter und Gewicht sowie gleichbleibender Substitutionsdosis nicht zu einer vermehrten Blutungsneigung kommt. Dies hätte im Vergleich zu einer streng gewichtsadaptierten Dosierung eine Senkung der direkten und indirekten Therapiekosten zur Folge. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und prospektivem Design sind notwendig, um statistisch signifikante Therapiereduktionen insbesondere bei jüngeren Patientengenerationen zu erfassen und eine verbesserte Datengrundlage für eine individualisierte Prophylaxe zu schaffen.

Die vorliegende Untersuchung lässt den Schluss zu, dass sich im Verlauf des untersuchten Zeitraums durch die Fortschritte in der Therapie und das daraus resultierende verbesserte klinische Bild die gesellschaftliche Integration von Hämophiliepatienten verbessert hat, da es bei einer regelrecht durchgeführten Behandlung zu einer allenfalls geringen Invalidisierung kommt und dadurch eine weitgehend normale Teilhabe am Berufsleben ermöglicht wird [105]. Allerdings ist hierbei noch immer ein erhebliches Ver-

besserungspotential festzustellen, denn immerhin rund die Hälfte der befragten Patienten beklagte Einschränkungen in ihrer Berufstätigkeit und ihrer Lebensqualität. Daraus folgt, dass eine weitere Verbesserung der etablierten sozialmedizinischen Konzepte und multimodalen Behandlungsstrategien angestrebt werden sollte.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Srivastava A. et al., WHF Guidelines – Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 2013 (1), 19, S. e1-47
2. Oldenburg J. et al., Hämostaseologie 2008. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. Schattauer, S. 335-347
3. von Depka Prondzinski M. et al., Hämophilie 2008. Ein Leitfaden für Patienten. Stuttgart, Trias Verlag, S. 13
4. Krebs H. et al., Morbidität und Mortalität von Hämophilie-Patienten in Deutschland 2007/2008. Hämostaseologie, 2009, 29 (Suppl 1), S. 7-12
5. Schramm W. et al., Morbidity and mortality of patients with haemophilia in Germany – update 2010/2011. Hämostaseologie, 2012, 32 (Suppl 1), S. 5-11
6. White G. C. et al., Definitions in hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thrombosis and Haemostasis, 2001, 85, S. 560
7. Müller-Berghaus G. et al., Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Berlin, Springer Verlag 1998, S. 185ff., S. 191ff., S. 199
8. Seitz R., Historie der Hämophilietherapie. Der steinige Weg zur sicheren Versorgung. Pharmakologie Unserer Zeit, 2006, 35, S. 14-16
9. Bidlingmaier C. et al., Hämophilie - Erfolgsgeschichte mit Hindernissen. Dr. von Haunersches Kinderspital – LMU, 2011, S. 1-7
10. Seuser A. et al., Hämophilie und Schmerz. Neckargemünd, Weller Verlag 2008, S. 15ff.
11. Mannhalter C., Molecular biology and haemostasis. Hämostaseologie, 2008, 28, S. 272-288

12. Herrmann F. H. et al., Hämostaseologie 2/2004. Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX und X – Ausgewählte Aspekte zur Molekulargenetik und Gendiagnostik. Schattauer GmbH. S. 24, S. 94-107
13. Gilbert L. et al., Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. Haemophilia, 2015, 21 (6), S. 761-765
14. Kübelbeck A., Wikimedia Commons, <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:X-chromosomal-rezessive-Vater.png#/media/File:X-chromosomal-rezessive-Vater.png>, 6.5.2015
15. Kübelbeck A., Wikimedia Commons, <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:X-chromosomal-rezessive-Mutter.png#/media/File:X-chromosomal-rezessive-Mutter.png>, 6.5.2015
16. Brackmann H. H., Die Hemmkörper-Hämophilien. Risikofaktoren und Therapieoptionen. Pharmakologie Unserer Zeit, 2006, 35, S. 60-63
17. Datenbank: HAMSTeRS; <http://europium.csc.mrc.ac.uk>, 07.05.2014
18. <http://www.factorviii-db.org/48> , 13.04.2016
19. Gouw S. C. et al., Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single center cohort of severe hemophilia a patients. Haemophilia, 2011, 17, S. 275-281
20. Muntean W. et al., Hämophilie A und B. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, 2006, S. 386-392
21. Oldenburg J. et al., Large scale mutation profiling on haemophilia A – A joint cooperation within the frame of the german human genome project. In Herrmann F.H. (Hrsg), Gene diagnosis of inherited bleeding disorders, Lengerich: Pabst Science, 2002, S. 53-65

22. Bach J. E. et al., Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 114 (4), S. 757-767
23. Wulff K. et al., Molecular analysis of haemophilia B. Greifswald registry FIX deficiency (Haemophilia B). In: Wulff, K., Schröder, W., Herrmann, F.H., et al., 32<sup>nd</sup> Hemophilia Symposium, Hamburg 2001, 2003 Springer Verlag Berlin Heidelberg, S. 35-48
24. [www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haembdatabase.html](http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haembdatabase.html). 07.05.2014
25. Barthels M., Das Gerinnungskompandium; Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 2. Auflage 2013, Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S. 23f., S. 26f., S. 35, S. 39, S. 41, S. 44ff., S. 47f., S. 65ff., S. 476
26. Langer H. et al., Die Gerinnungskaskade - Mechanismen und klinische Implikationen. *Journal Herz und Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 2005, 30 (3), S. 170-175
27. Michl M., Basics Hämostaseologie. 3. Auflage 2013. Elsevier Urban & Fischer, München, S. 28-30
28. Pötzsch B. et al., Hämostaseologie. Grundlage, Diagnostik, Therapie. 2. Auflage 2010. Springer-Verlag:Berlin, Heidelberg, New York. S. 8f., S. 125, S. 868
29. Preissner K.T., Biochemie und Physiologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. *Hämostaseologie*, 2004, 24, S. 84-93
30. Klink R. et al., Physiologie. 6. Auflage 2010. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 250-254
31. Barthels M., Gerinnungsfaktoren in der Therapie. Konzepte für die Hämophilie-Behandlung. *Pharmakologie Unserer Zeit*, 2006, 35 (1), S. 48-56.
32. Vorstand der Bundesärztekammer (Hrsg.), Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage, 2014

33. Fischer K. et al., Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *British Journal of Haematology*, 2001, 111 (3), S. 561-565
34. Aledort L. et al., A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *Journal of Internal Medicine*, 1994, 236, S. 391-399
35. Tagariello G. et al., Outcome in moderate haemophilia: back to the past? Remarks on haemophilia A classification and treatment. *Blood Transfusion*, 2014, 14 (Suppl 1), S. 311-312
36. Gerok W. et al., *Die innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt*. 11. Auflage, 2007, Schattauer, Stuttgart, S. 87
37. Coppola A. et al., Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfusion*, 2013, 11 (3), S. 327-329
38. Castro H. E. et al., The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A systematic review. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 2014, 30 (1), S. 1-11
39. Carr M.E. et al., Emerging and future therapies for hemophilia. *Journal of Blood Medicine*, 2015, 6, S. 245-255
40. Berntorp E. et al., The role of prophylaxis in bleeding disorders. *Haemophilia*, 2010, 16 (Suppl 5), S. 189-193
41. Khawaji M. et al., Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *European Journal of Haematology*, 2012, 88 (4), S. 329-335
42. O'Mahony B. et al., Haemophilia care in Europe: a survey of 19 countries. *Haemophilia*, 2011, 11 (1), S. 35-40
43. Nilsson, I. M. et al., Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *Journal of Internal Medicine*, 1992, 232, S. 25-32

44. Collins P. et al., Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe haemophilia A: results from a 13-month crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 1, S. 83-89
45. Windyga J. et al., Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal study. *Haemophilia*, 2014, 20 (3), S. 362-368
46. Wiedenbusch S. et al., Eltern von chronisch kranken Kindern – Lebensqualität, psychosoziale Belastungen und Bedürfnisse. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2009, 157, S. 903
47. Kreuz W. et al., When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia*, 1998, 4, S. 413-417
48. Iorio A. et al., Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. In: *The Cochrane Collaboration (Hrsg.), Cochrane Database of systematic reviews*, 2011, Issue 9
49. Nijdam A. et al., How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia*, 2015, 21 (4), S. 444-450
50. Khawaji M. et al., Physical activity and joint function in adults with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2011, 22, S. 50-55
51. Khawaji M. et al., Bone density and health-related quality of life in adult patients with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2011, 17 (2), S. 304-311
52. van den Berg H. M. et al., Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *British Journal of Haematology*, 2001, 112, S. 561-565
53. Astermark J. et al., Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *British Journal of Haematology*, 1999, 105, S. 1109-1113

54. Manco-Johnson M. J. et al., Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357, S. 535-544
55. Gringeri A. et al., Primary and secondary prophylaxis in children with haemophilia A reduces bleeding frequency and arthropathy development compared to on-demand treatment: a 10-year, randomized, clinical trial. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 7 (Suppl 2), S. 114f
56. Nijdam A. et al., Bleeding before prophylaxis in severe hemophilia: paradigm shift over two decades. *Haematologica*, 2015, 100 (3), S. 84-86
57. Coppola A. et al., Prophylaxis in people with haemophilia. *Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 101, S. 674-681
58. Gringeri A. et al., A 10-year, randomized, clinical trial on prophylaxis vs. on demand treatment in children with haemophilia A: the E.S.P.R.I.T. study. *Haemophilia*, 2008, 14 (Suppl 2), S. 99
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.), Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07 (Langfassung), Version 1.0, 28.05.2015
60. Panicker J. et al., The impact of prophylaxis on children with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2002, 8, S. 489-490
61. Yee T. T. et al., Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002, 8, S. 76-82
62. Coppola A. et al., Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfusion*, 2008, 6 (Suppl 2), S.4-11
63. Manco-Johnson M. J. et al., Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 11 (6), S. 1119-1127



64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.), Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07 (Kurzfassung), Version 1.0, 28.05.2015
65. Tagliaferri A. et al., Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*, 2008, 14 (5), S. 945-951
66. Tagliaferri A. et al., Prophylaxis versus on demand therapy through economic report. P.O.T.T.E.R. Study. *Haemophilia*, 2008, 14 (Suppl 2): S. 102
67. Walsh C. E. et al., Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia*, 2009, 15 (5), S. 1014-1021
68. Krämer E. L., Retrospektiven Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor-VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk und Ellenbogengelenk. Dissertation, Bonn 2013
69. Gupta S. et al., The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. *British Journal of Haematology*, 2013, 161 (3), S. 424-433
70. Miners A. H. et al., Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *Journal of Internal Medicine*, 1998, 244, S. 515-522
71. Loverin J. A. et al., Limited prophylaxis in adults with severe haemophilia: A pilot study. *Haemophilia*, 2000, 6, S. 274-275
72. Saba H. I. et al., Factor prophylaxis in the management of adult haemophilacs. *Haemophilia*, 2006, S. 276-277
73. Fischer K. et al., Late prophylaxis for severe haemophilia: Effects of prophylaxis started in adulthood. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, 3 (Suppl 1), S. 205

74. Coppola A. et al., Clinical and pharmacoeconomic impact of secondary prophylaxis in young-adults with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, 3 (Suppl 1), S. 1428
75. Tagliaferri A. et al., Experience of secondary prophylaxis in 20 adolescent and adult Italian hemophiliacs. *Thrombosis and Haemostasis* 2006, 96, S. 542-543
76. Fischer K. et al., Health-related quality of life as outcome parameter in haemophilia treatment. *Haemophilia*, 2003, 9 (Suppl 1), S. 75-81
77. Bullinger M. et al., Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. *Haemophilia*, 2002, 8 (Suppl 2), S. 47-54
78. von Mackensen S. et al., Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia*, 2004, 10 (Suppl 1), S. 17-25
79. Remor E. et al., Disease-specific quality-of-life-measurement tools for haemophilia patients. *Haemophilia*, 2004, 10 (Suppl 4), S. 30-34
80. Rentz A. et al., Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*, 2008, 14, S. 1023-1034
81. Arranz P. et al., Development of a new disease-specific quality-of-life questionnaire to adults living with haemophilia. *Haemophilia*, 2004, 10 (4), S. 376-382
82. Remor E. et al., Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia-QoL'. *Haemophilia*, 2005, 11 (6), S. 603-610
83. Wyrwich K. W. et al., Interpreting important health-related quality of life using the Haemo-QoL-A. *Haemophilia*, 2015, 21 (5), S. 578-584

84. Santagostino E. et al., Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia*, 2014, 20 (4), S. 527-534
85. von Mackensen S. et al., Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2012, 18 (3), S. 345-352
86. Gringeri A. et al., Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries (Haemo-QoL Study). *Haemophilia*, 2004, 10 (Suppl 1), S. 26-33
87. Kodra Y. et al., The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfusion*, 2014, 12 (Suppl 3), S. 567-575
88. St-Louis J. et al., Generic and disease-specific quality of life among youth and young men with hemophilia in Canada. *BMC Haematology*, 2016, 16, S. 13
89. Olapado A. O. et al., Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia*, 2015, 21 (5), S. 344-358
90. Ringwald J. et al., Hämophilie und Reisen – Reisemedizinisch relevante Aspekte zu angeborenen hämophilen Krankheitsbildern. *Flug- und Reisemedizin*, 2013, 20 (6), S. 293-299
91. Krebs H. et al., Hämophilie und Reisen. 3. Auflage 2013, Deutsche Hämophiliegesellschaft
92. Seuser A. et al., How fit are children and adolescent with haemophilia in Germany? Results of a prospective study assessing the sport-specific motor performance by means of modern test procedures of sports science. *Haemophilia*, 2015, 21 (4), S. 523-529

93. Krasuska M. et al., Linking quality-of-life measures using the International Classification of Functioning, Disability and Health-Children and Youth Version in chronic health conditions: the example of young people with hemophilia. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2012, 91 (Suppl 1), S. 74-83
94. Czepa D. et al., Haemophilia & Exercise Project (HEP): subjective and objective physical performance in adult haemophilia patients – results of a cross-sectional study. *Haemophilia*, 2012, 18(1), S. 80-85
95. Goto M. et al., Strategies to encourage physical activity in patients with hemophilia to improve quality of life. *Journal of Blood Medicine*, 2016; 7, S. 85-98
96. Khair K. et al., The impact of sport on children with haemophilia. *Haemophilia*, 2012, 18(6), S. 898-905
97. von Mackensen S. et al., The impact of sport on health status, psychological well-being and physical performance of adults with haemophilia. *Haemophilia*, 2016, 22 (4), S. 521-530
98. Colvin B. T. et al., European principles of haemophilia care. *Haemophilia*, 2008, 14 (2), S. 361-374
99. Giangrande P. et al., The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfusion*, 2014, 12 (Suppl 3), S. 525-539
100. Renz-Polster H. et al., *Basislehrbuch Innere Medizin*, Urban & Fischer, München 2008, S. 342 ff.
101. Oldenburg J. et al., Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen. *Physiologie und Pathophysiologie. Pharmakologie Unserer Zeit*, 2006, 35, S. 20-28
102. Kurnik K. et al., New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*, 2010, 16, S. 256-262

103. Gouw S. C. et al., Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*, 2013, 121 (20), S. 4046-4055
104. Coppola A. et al., Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *Journal of Blood Medicine*, 2010, 1, S. 183-195
105. Blanchette V. S., Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*, 2010, 16 (Suppl 5), S. 181-188
106. Arcieri R. et al., Present and future challenges in the treatment of haemophilia: the patient's perspective. *Blood Transfusion*, 2013, 11 (Suppl 4), S. 82-85
107. Coppola A. et al., Current and evolving features in the clinical management of haemophilia. *Blood Transfusion*, 2014, 12 (Suppl 3), S. 554-562
108. Mahdi A.J. et al., Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *British Journal of Haematology*, 2015, 169 (6), S. 768-777
109. Carcao M., Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*, 2014, 20 (Suppl 4), S. 99-105
110. Franchini M. et al., Prophylaxis for adults with haemophilia: towards a personalised approach? *Blood Transfusion*, 2012, 10 (2), S. 123-124
111. Ljung R., Grentenkort Andersson N., The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia, *British Journal of Haematology*, 2015, 169 (6), S. 777-786
112. Morfini M. et al., Tailoring care to haemophilia patient's needs: which specialty and when? *Blood Transfusion*, 2015, 13 (4), S. 644-650
113. Aledort L. et al., Factor VIII therapy for hemophilia A: current and future issues, *Expert Reviews in Hematology*, 2014, 7(3), S. 373-385
114. Ar M.C. et al., Methods for individualising factor VIII dosing in prophylaxis. *European Journal of Haematology*, 2014, 76, S. 16-20

115. Collins P. W. et al., Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8 (2), S. 269-275
116. Valentino L. A. et al., Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. *Haemophilia*, 2016, 22 (4), S. 514-520
117. Collins P. W. et al., Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*, 2011, 17 (1), S. 2-10
118. Björkman S. et al., Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of bleeding sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose-tailoring. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8 (4), S. 730-736
119. Björkman S. et al., Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*, 2012, 119 (2), S. 612-618
120. Reininger A. J. et al., The principles of PK-tailored prophylaxis. *Hämostaseologie*, 2013, 39 (Suppl 1), S. 32-35
121. Valentino L. A. et al., A randomized comparison of two prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 10 (3), S. 359-367
122. Dodd C. et al., A comparison of traditional vs. Canadian tailored dosing of prophylactic factor infusion in children with haemophilia A and B in single haemophilia treatment center. *Haemophilia*, 2012, 18(4), S. 561-567
123. Sternberger M, et al., Climbing therapy under PK-tailored prophylaxis. *Hämostaseologie*, 2014, 34 (Suppl 1), S. 13-16
124. Collins P. W., Personalized Prophylaxis. *Hamophilia*, 2012, 18 (Suppl 4), S. 131-135

125. Berntorp E., Pharmacokinetics of plasma-derived and recombinant factor IX: using population pharmacokinetics with sparse sampling data needs further study. *Haemophilia*, 2013, 19 (6), S. 805-807
126. Collins P. W. et al., Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII level in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 7, S. 413-420
127. Olivieri M. et al., Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia*, 2012, 18 (3), S. 369-374
128. Farrugia A. et al., Issues in assessing products for the treatment of hemophilia: intersection between efficacy, economics and ethics. *Journal of Blood Medicine*, 2015, 6, S. 185-195
129. Den Uijl I. E. et al., Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*, 2011, 17 (6), S. 849-853
130. Skinner M. W., WTH: closing the global gap - achieving optimal care. *Haemophilia*, 2012, 18 (Suppl 4), S. 1-12
131. Den Uijl I. E. et al., Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*, 2011, 17, S. 41-44
132. Lindvall K. et al., Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia*, 2012, 18 (6), S. 855-859
133. Santoro C. et al., Tailored versus standard dose prophylaxis in children with hemophilia A. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2013, 39 (7), S. 711-722
134. Jimenez-Yuste V. et al., Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfusion*, 2014, 12 (3), S. 314-319

135. Mannucci P. M. et al., Emerging drugs for hemophilia B. *Expert Opinions on Emerging Drugs*, 2014, 19(3), S. 407-414
136. Powell J. S., Lasting power of new clotting proteins. *American Society of Hematology Education Programme*, 2014, S. 355-363
137. Miguelino M. G. et al., Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B. *Patient Preference and Adherence*, 2014, 8, S. 1073-1083
138. Mannucci P. M., Half-life extension technologies for haemostatic agents. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 113 (1), S. 165-176
139. Powell J. S., Longer-acting clotting factor concentrates for hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 13 (Suppl 1), S. 167-175
140. Gringeri A. et al., Recombinant full-length factor VIII (FVIII) and extended half-life FVIII product in prophylaxis- new insight provided by pharmacokinetic modelling. *Haemophilia*, 2015, 21(3), S. 300-306
141. Shapiro A. D. et al., Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014, 12(11), S. 1788-1800
142. Young G. et al., Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 13 (6), S. 967-977
143. Fischer K. et al., Targeting factor replacement therapy in severe hemophilia: which level is important? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2015, 41 (8), S. 860-863
144. Coppola A., Franchini M., Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfusion*, 2013, 11 (3), S. 327-329
145. Zukotynski K. et al., Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*, 2007, 13 (3), S. 293-304



146. Jelbert A. et al., Imaging and staging of haemophilic arthropathy. *Clinical Radiology*, 2009, 64 (11), S. 1119-1128
147. Doria A. S., State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*, 2010, 16 (Suppl 5), S. 107-114
148. Den Uijl I. E. et al., Magnetic resonance imaging in teenagers and young adults with limited haemophilic arthropathy: baseline results from a prospective study. *Haemophilia*, 2011, 17 (6), S. 926-930
149. Ljung R. et al., Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough level. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 115, S. 913-920
150. Spilsbury M., Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia*, 2014, 10 (Suppl 4), S. 25-29
151. Nilson J. et al., A qualitative study identifying the knowledge, attitudes and behaviours of young men with mild haemophilia. *Haemophilia*, 2012, 18 (3), S. 120-125
152. Lane S. et al., What should men living with severe haemophilia need to know? The perspectives of Canadian haemophilia health care providers. *Haemophilia*, 2013, 19 (4), S. 503-510
153. Miners A. H. et al., Setting research priorities to improve cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for people with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2004, 10 (Suppl 1), S. 58-62
154. Risebrough N. et al., Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2008, 14 (4), S. 743-752
155. Lippert B. et al., Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2005, 16 (7), S. 477-485

156. Gater A. et al., Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 2011, 106 (3), S. 398-404
157. Harper P. et al., The challenge arising from the cost of haemophilia care: an audit of haemophilia treatment at Auckland Hospital. *New Zealand Medical Journal*, 2003, 116 (1180), S. 4561
158. Miners A. H., Economic evaluations of prophylaxis with clotting factor for people with severe haemophilia: why do the results vary so much? *Haemophilia*, 2013, 19 (2), S. 174-180
159. Miners A. H. et al., Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20 (11), S. 759-774
160. Miners A. H., Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2009, 15 (4), S. 881-887
161. Escobar M. A., Health economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. *Haemophilia*, 2010, 16 (Suppl 3), S. 29-34
162. Colombo G. L. et al., Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia. *Clinicoeconomics and outcomes Research*, 2011, 3, S. 55-61
163. Unim B. et al., Haemophilia A: pharmacoeconomic review of prophylaxis treatment versus on-demand. *Scientific World Journal*, 2015, 2015:596164
164. Berntorp E. et al., Models of prophylaxis. *Haemophilia*, 2012, 18 (Suppl 4), S. 136-140
165. Chaugule S. S. et al., Understanding patient preferences and willingness to pay for hemophilia therapies. *Patient Preference and Adherence*, 2015, 11 (9), S. 1623-1630
166. Fischer K. et al., Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia*, 2003, 9, S. 376-381

167. Tencer T. et al., Medical costs and resource utilization for hemophilia patients with and without HIV or HCV infection. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2007, 13 (9), S. 790-798
168. Hay C. R., Purchasing factor concentrates in the 21<sup>st</sup> century through competitive tendering. *Haemophilia*, 2013, 19 (5), S. 660-667
169. Steen-Carlsson K. et al., Costs of on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia*, 2004, 10, S. 515-526
170. Nerich V. et al., Cost-of-illness study of severe haemophilia A and B in five French haemophilia centres. *Pharmacy World and Science*, 2008, 30 (3), S. 287-292
171. Cavazza M. et al., Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. *European Journal of Health Economic*, 2016, 17 (Suppl 1), S. 53-65
172. Hay C. R., Prophylaxis in adults with haemophilia, *Haemophilia*, 2007, 13 (Suppl 2), S. 10-15
173. Makris M., Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfusion* 2012, 10 (2), S. 165-168
174. Nijdam A. et al., Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. *Thrombosis Haemostasis*, 2016, 115 (5), S. 931-938
175. Fischer K. et al., Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high dose regimen. *Haemophilia*, 2002, 8 (6), S. 753-760
176. Fischer K. et al., Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe haemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*, 2013, 122 (7), S. 1129-1136

177. Richards M. et al., Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia*, 2007, 13, S. 473-479
178. van Dijk K. et al., Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *British Journal of Haematology*, 2005, 130 (1), S. 107-112
179. Lalezari S. et al., Patient characteristics that influence efficacy of prophylaxis with rFVIII-FS three times per week: a subgroup analysis of the LIPLONG study. *Haemophilia*, 2014, 20 (3), S. 354-361
180. Grosse S. D. et al., Estimates of utility weights in haemophilia: implications for cost-utility analysis of clotting factor prophylaxis. *Expert review of pharmacoeconomics and outcomes research*, 2015, 15 (2), S. 267-283
181. Berger K. C. et al., Securing reimbursement for patient centered haemophilia care: major collaborative efforts are needed. *Haematologica*, 2016, 101 (3), S. 266-286
182. Auerswald G. et al., Beyond patient benefit: clinical development in hemophilia. *Hematology*, 2012, 12 (1), S. 1-8
183. Fischer K. et al., Using the Haemophilia Joint Health Score for assessments of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. *Haemophilia*, 2013, 19 (6), S. 944-950
184. Fischer K. et al., Evaluating outcome of prophylaxis in haemophilia: objective and self-reported instruments should be combined. *Haemophilia*, 2016, 22 (2), S. e80-e86
185. Coppola A. et al., Prophylaxis in people with haemophilia. *Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 101, S. 674-681
186. Schrijvers L. H. et al., Adherence to prophylaxis and bleeding outcome in haemophilia: a multicentre study. *British Journal of Haematology*, 2016, 174 (3), S. 454-460

187. Khair K. et al., The benefits of prophylaxis: views of adolescents with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2012, 18 (3), S. 286-289
188. Ho S. et al., An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2014, 20 (1), S. 39-49
189. Berntorp E., Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens. *Haemophilia*, 2009, 15 (6), S. 1219-1227
190. Furlan R. et al., Patient and parent preferences for characteristics in hemophilia. *Patient preference and adherence*, 2015, 9, S. 1687-1694
191. Duncan N. et al., A haemophilia disease management programme targeting costs and utilization of speciality pharmaceuticals. *Haemophilia*, 2014, 20 (4), S. 519-526
192. Valentino L. A., Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia*, 2014, 20, S. 607-615
193. Thornburg C. D. et al., Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. *Haemophilia*, 2012, 18, S. 568-574
194. Oldenburg J. et al., Hämophilie A - Ein Modell für Mutationsforschung und Gentherapie. *mensch+umwelt spezial*, 16. Ausgabe 2003, S. 58-64
195. Rogers G. L. et al., Gene therapy for hemophilia. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 2015, 20, S. 556-603
196. Arruda V. R. et al., Obstacles and future of gene therapy for hemophilia. *Expert opinion on orphan drugs*, 2015, 3 (9), S. 997-1010
197. Franchini M. et al., Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2012, 7, S. 24
198. Simmons G. M. et al., Identifying Information Needs Among Children and Teens Living With Hemophilia. *Haemophilia*, 2014, 12 (Suppl 3), S. 525-530

199. Perzentilentabelle Jungen: [http://www.kinderaerzte-im-netz.de/fileadmin/pdf/AGA/Tabelle\\_Perzentilien\\_Jungen\\_0-18.pdf](http://www.kinderaerzte-im-netz.de/fileadmin/pdf/AGA/Tabelle_Perzentilien_Jungen_0-18.pdf), 11.05.2015
200. Perzentilentabelle Mädchen: [http://www.kinderaerzte-im-netz.de/fileadmin/pdf/AGA/Tabelle\\_Perzentilien\\_Maedchen\\_0-18.pdf](http://www.kinderaerzte-im-netz.de/fileadmin/pdf/AGA/Tabelle_Perzentilien_Maedchen_0-18.pdf), 11.05.2015
201. Tagliaferri A. et al., Secondary prophylaxis in adolescent and adult haemophiliacs, *Blood Transfusion*, 2008, 6 (Suppl 2), S. 17-20
202. Fischer K. et al., Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood Transfusion*, 2012, 10 (2), S. 169-173
203. Richards M. et al., A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*, 2010, 149 (4), S. 498–507

## VII. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregrade der Hämophilie	8
Tab. 2: Alter bei Beginn der Prophylaxe nach Schweregrad	56
Tab. 3: Lokalisation der ersten Gelenkblutung nach Schweregrad	58
Tab. 4: Faktorverbrauch in IE/kg KG/Woche nach Schweregrad bei den Patienten unter Prophylaxe	65
Tab. 5: Faktorverbrauch in IE/kg KG/Woche nach Altersgruppe bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe	66
Tab. 6: Erhöhung der wöchentlichen Dosis seit dem 10. Lebensjahr	67
Tab. 7: Erhöhung der Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr	67
Tab. 8: Reduzierung der wöchentlichen Substitutionsfrequenz seit dem 10. Lebensjahr	68
Tab. 9: Erhöhung der wöchentlichen Dosis bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. Lebensjahr	68
Tab. 10: Erhöhung der Substitutionsfrequenz bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. Lebensjahr	69
Tab. 11: Reduzierung der wöchentlichen Substitutionsfrequenz bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe seit dem 10. LJ	69
Tab. 12: Einschränkung in der Berufswahl aufgeteilt nach Altersgruppe	80
Tab. 13: In Anspruch genommene Berufsberatung aufgeteilt nach Altersgruppe	81
Tab. 14: Berufswechsel aufgeteilt nach Altersgruppe	81
Tab. 15: Mitteilung der Diagnose an Schule oder Arbeitgeber	82

## VIII. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Entwicklung der hämophilen Arthropathie	12
Abb. 2: Kniegelenkblutung bei Hämophilie A, schwere Verlaufsform	12
Abb. 3: X-chromosomal-rezessiver Erbgang, kranker Vater	13
Abb. 4: X-chromosomal-rezessiver Erbgang, Mutter Konduktorin	14
Abb. 5: Drei wesentliche Komplexe der Thrombinbildung	19
Abb. 6: Altersverteilung der Patienten (n=57)	48
Abb. 7: Hämophilie A/B und Schweregradeinteilung (n=57)	49
Abb. 8: Mutationstypen (n=53)	50
Abb. 9: Mutationstypen nach Schweregrad (n=57)	51
Abb. 10: Alter bei Erstdiagnose nach Schweregrad (n=57)	52
Abb. 11: Alter bei der Erstsstitution nach Schweregrad (n=57)	54
Abb. 12: Alter bei Beginn der Prophylaxe nach Schweregrad (n=35)	55
Abb. 13: Alter bei der ersten Gelenkblutung nach Schweregrad (n=54)	57
Abb. 14: Häufigkeit der Gelenkblutungen bei den Patienten mit Prophylaxe nach Altersgruppe (n=38)	59
Abb. 15: Häufigkeit der Gelenkblutung bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)	60
Abb. 16: Änderung der Häufigkeit von Gelenkblutungen bei den Patienten unter Prophylaxe (n=38)	59
Abb. 17: Änderung der Häufigkeit von Gelenkblutungen bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)	62



Abb. 18: Faktorverbrauch in IE/kg KG/Woche nach Schweregrad bei den Patienten unter Prophylaxe (n=38)	65
Abb. 19: Faktorverbrauch in IE/kg KG/Woche nach Altersgruppen (AG) bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)	66
Abb. 20: Dosisverlauf aller Patienten unter Prophylaxe (n=38)	71
Abb. 21: Dosisverlauf aller Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n=34)	72
Abb. 22: Änderung des Faktorverbrauchs bei allen Patienten unter Prophylaxe (n=38)	74
Abb. 23: Änderung des Faktorverbrauchs bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter Prophylaxe (n= 34)	75
Abb. 24: Prophylaxe regelmäßig nach Schweregrad (n=57)	76

## **IX. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrome
AG	Altersgruppe
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Bethesda-Einheit
BHK	baby hamster kidney cells
BMI	body mass index
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CCH	comprehensive care center for hemophilia
CHO	chinese hamster ovary cells
Da	Dalton
DDAVP	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (Desmopressin)
E	Einheit(en)
FVa	aktivierte Form des Faktor A (Accelerin)
FVIIa	aktivierte Form des Faktor VII (Prokonvertin)
FVIII	Faktor VIII (Antihämophiles Globulin A)
FVIIIa	aktivierte Form des Faktor VIII
FIX	Faktor IX (Antihämophiles Globulin B, Christmas-Faktor)
FIXa	aktivierte Form des Faktor IX

FX	Faktor X (Stuart-Prower-Faktor, Thrombokinase)
FXa	aktivierte Form des Faktor X
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMWK	high molecular weight Kininogen
IE	internationale Einheit(en)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Immuntoleranztherapie
IU	international unit(s)
IU/dl	internationale Einheiten pro Deziliter
IU/ml	internationale Einheiten pro Milliliter
Kfz	Kraftfahrzeug
KG	Körpergewicht
LJ	Lebensjahr
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
OSG	oberes Sprunggelenk
PAI 1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
pd-Konzentrate	plasma-derived-Konzentrate
PK	Pharmakokinetik
PK-tailored	pharmacokinetics-tailored
PUP	previously untreated patients

r-Konzentrate	recombinant-Konzentrate
Tab.	Tabelle
TF	tissue factor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
t-PA	tissue-type plasminogen activator
U	unit(s)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
u-PA	urinary plasminogen activator
vWF	von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization
WFO	World Federation of Hemophilia

## **X. Anhang**

### **10.1 Aspekte der Datenerhebung**

Die Auswertung der Patientenakten und Fragebögen der Studienpatienten erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

- Allgemeine Patientendaten (Alter, Geschlecht, Häophilie A/B, Schweregrad der Erkrankung)
- Genetische Untersuchung
- Auftreten der Antikörper
- Gewicht je nach Altersgruppe

Es wurde das Gewicht jedes Patienten ermittelt, da die Gabe der Faktorkonzentrate gewichtsadaptiert erfolgt.

- Konstitution und Sport
- Ambulanzbesuche pro Jahr und Patientenadherence

Die Patienten wurden angehalten, sich zwei Mal pro Jahr in der Ambulanz vorzustellen. Bei jeder Vorstellung wurden die Patienten körperlich untersucht und die weitere Behandlung besprochen bzw. die Dosis und die Substitutionsfrequenz den klinischen Bedürfnissen angepasst. Von den Patienten wurde jede einzelne Substitution detailliert in ihrem Chargendokumentationsbuch dokumentiert. Kopien der Chargendokumentation wurden regelmäßig in der Patientenakte aufgehoben. Bei der Durchsicht dieser Dokumentation wurde insbesondere darauf geachtet, ob die verordnete und die vom Patienten dokumentierte Substitutionsdosis und -frequenz übereinstimmten.

- Operationen und interventionelle Verfahren
- Heimselbstbehandlung und Alter bei deren Beginn
- Erhaltene Erythrozytenkonzentrate

- Alter bei der Erstdiagnose und die Symptome bzw. Vorkommnisse, durch welche die Erkrankten klinisch auffällig wurden

- Grund für Diagnostik

Es wurde ermittelt, ob es zu durchgeführten diagnostischen Maßnahmen aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder wegen der familiären erblichen Belastung kam.

- Erste Substitution und Prophylaxe

In dieser Kategorie wurde das Alter erfasst, in bzw. ab dem die erste Substitution bzw. Prophylaxe mit dem benötigten Faktor stattfand.

- Mutter als Konduktorin

Es wurde erfasst, ob die Mutter mittels einer gentechnischen Untersuchung als Konduktorin bestätigt wurde.

- Erste Gelenkblutung

Es wurde das Alter des Patienten bei der ersten Gelenkblutung und das von der Blutung betroffene Gelenk ermittelt.

- Gelenkstatus

Es wurde ermittelt, ob der Gelenkstatus der Hämophilen zufriedenstellend war oder ob es schon zu einer Arthropathie als Folgeerkrankung der Hämophilie gekommen war, sowie ob Operationen an betroffenen Gelenken durchgeführt wurden.

- Beginn der Prophylaxe

In dieser Kategorie wurde das Alter des Patienten erfasst, in dem mit der Prophylaxe begonnen wurde. Drei Kategorien wurden hier differenziert: Prophylaxe vor dem ersten Lebensjahr (sehr frühe Prophylaxe), zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr (frühe Prophylaxe) oder nach dem dritten Lebensjahr (späte Prophylaxe).

- Name des aktuell verwendeten Präparats, Wechsel des Präparats und die zum Präparatwechsel führenden Gründe
- Dosis und Frequenz der Faktorgabe je nach Altersgruppe

Die Dosis wurde in IE/kg KG und die Häufigkeit pro Woche erfasst. Da die tatsächliche Dosis nicht nur von der Einzeldosis, sondern auch von der Häufigkeit des Spritzens und dem Gewicht des Patienten abhängt, ist der Vergleich der Einzeldosen wenig aussagekräftig. Um die Dosen eines Patienten in verschiedenen Altersstufen vergleichbar zu machen, wurde die tatsächliche wöchentliche Dosis für jeden Patienten folgendermaßen berechnet:

$$\text{wöchentliche Dosis} = \frac{\text{Einzeldosis} \cdot \text{Spritzhäufigkeit}}{\text{Gewicht}}$$

- Substitutionsfrequenz – Einheit = [E/kg KG/Woche]  
  
Ein episodisch hoher Faktorverbrauch im Rahmen von Operationen oder Blutungen ging nicht in die Berechnung der wöchentlichen Dosis ein.
- Erhöhung bzw. Reduzierung der Dosis und der Substitutionsfrequenz ab dem 10. Lebensjahr sowie die Ursachen und Folgen der Therapieänderung im Sinne von häufigeren Gelenkblutungen oder anderen Blutungen.
- Regelmäßig Prophylaxe
- Häufigkeit der Gelenkblutung je nach Altersgruppe
- Ausbildung, Beruf, Wunschberuf, Einschränkungen in der Berufswahl, Dauer der Krankmeldung pro Jahr aufgrund der Hämophilie und die dazuführende Symptome
- Berufsberatung, Berufswechsel, Gespräch mit dem Arbeitgeber bezüglich der Erkrankung
- Vorhandensein eines Behindertenausweises

## 10.2 Fragebogen

Name		Vorname	
Geburtsdatum		Alter	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> w  <input type="checkbox"/> m	Hämophilie	<input type="checkbox"/> A  <input type="checkbox"/> B
Schweregrad	<input type="checkbox"/> schwer (<1%)  <input type="checkbox"/> mittelschwer (1-5%)  <input type="checkbox"/> leicht (>5%)		

1) Wann haben Sie/hast du mit der Prophylaxe begonnen?

- ☐ Im Alter < 1 Jahr
- ☐ Im Alter zwischen 1-3 Jahren
- ☐ Im Alter > 3 Jahre
- ☐

2) Wieviel Faktor VIII/IX spritzen/t Sie/du aktuell?

..... Einheiten ..... Mal pro Woche

Name des aktuell verwendeten Präparats: .....



3) Gab es einen Präparatwechsel?

☐ ja, im Alter von ..... Jahren

☐ nein

4) Wenn „ja“, warum?

.....

5) Wieviel wiegen Sie/wiegst du aktuell?

..... kg

6) Haben Sie/hast du die Dosis seit dem 10. Lebensjahr erhöht?

☐ ja, von ..... Einheiten ..... Mal pro Woche

auf .....Einheiten .....Mal pro Woche

☐ nein

7) Wenn „ja“, warum?

.....

8) Haben Sie/hast du die Dosis seit dem 10. Lebensjahr erniedrigt?

☐ ja, von ..... Einheiten ..... Mal pro Woche

auf ..... Einheiten ..... Mal pro Woche

☐ nein

9) Wenn „ja“, warum?

.....

.....

10) Haben Sie/hast du die Häufigkeit des Spritzens seit dem 10. Lebensjahr erhöht?

☐ ja, von ..... Mal pro Woche

auf ..... Mal pro Woche

☐ nein

11) Wenn „ja“, warum?

.....

.....

12) Haben Sie/hast du die Häufigkeit des Spritzens seit dem 10. Lebensjahr erniedrigt?

☐ ja, von ..... Mal pro Woche

auf ..... Mal pro Woche

☐ nein

13) Wenn „ja“, warum?

.....

14) Falls sich die Therapie verändert hat: haben Sie/hast du seitdem vermehrt Gelenkblutungen oder andere Blutungen?

☐ ja

☐ nein

15) Wenn „ja“, welche Art von Blutungen?

.....

.....

16) Haben Sie/hast du den Eindruck, in den letzten 3 Jahren weniger oder mehr Faktorpräparate zu brauchen?

☐ ja, weniger

☐ ja, mehr

☐ nein

17) Wie oft haben Sie/hast du momentan Gelenkblutungen?

☐ mehrmals pro Woche

☐ einmal bis viermal pro Monat

☐ alle zwei bis drei Monate

☐ einmal in halbem Jahr

☐ einmal pro Jahr

☐ seltener oder nie

18) Haben Sie/hast du in den letzten Jahren die Dauerprophylaxe regelmäßig durchgeführt?

☐ ja

☐ nein

19) Wie häufig haben Sie/hast du im jeweiligen Alter gespritzt?

Bitte ankreuzen!

	10-14 Jahre	15-19 Jahre	20-24 Jahre	ab 25 Jahre
Nur bei Bedarf (Blutung)				
Einmal pro Woche				
Zweimal pro Woche				
Dreimal pro Woche				

20) Welche Dosis haben Sie/hast du im jeweiligen Alter gespritzt?

Bitte eintragen!

	10-14 Jahre	15-19 Jahre	20-24 Jahre	ab 25 Jahre
Dosishöhe (Einheiten)				
Name des Präparats				

21) Wie oft hatten Sie/hattest du Gelenkblutungen im jeweiligen Alter?

Bitte ankreuzen!

	10-14 Jahre	15-19 Jahre	20-24 Jahre	ab 25 Jahre
Mehrmals pro Woche				
Ein- bis viermal pro Monat				
Alle zwei bis drei Monate				
Einmal im halben Jahr				
Einmal im Jahr				
Seltener oder nie				

22) Kreuzen Sie/kreuze bitte an, in welchem Ausbildungsstand Sie sich befinden/du dich befindest:

- ☐ Schüler/in
- ☐ Student/in
- ☐ Berufsausbildung/ Lehre
- ☐ Berufstätig
- ☐ Sonstiges ..... (bitte nennen)

23) Welchen Beruf üben Sie/übst du aus? Welchen Beruf würden Sie/würdest du gerne ausüben?

.....

24) Waren Sie/warst du oder fühlen Sie sich/fühlst du dich in Ihrer Berufswahl eingeschränkt?

☐ ja

☐ nein

25) Wenn „ja“, aus welchen Gründen?

.....

.....

26) Wenn „ja“, welcher Beruf wäre die erste Wahl gewesen?

.....

27) Wie viele Tage sind Sie/bist du jährlich aufgrund der Hämophilie durchschnittlich krankgeschrieben?

☐ nie

☐ weniger als eine Woche

☐ etwa zwei bis drei Wochen

☐ etwa ein bis drei Monate

☐ über drei Monate

28) Welche Krankheitssymptomatik besteht dann in erster Linie?

.....

.....

29) Waren Sie/warst du bei einer Berufsberatung?

☐ ja

☐ nein

30) Falls bereits berufstätig: mussten Sie Ihren/musstest du deinen Beruf aufgrund der Hämophilie wechseln?

☐ ja

☐ nein

31) Haben Sie/hast du mit Ihrem/deinem Arbeitgeber über Ihre/deine Erkrankung gesprochen?

☐ ja

☐ nein

32) Haben Sie/hast du einen Behindertenausweis?

☐ ja

☐ nein



## **XI. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren großzügige Hilfe die Anfertigung dieser Doktorarbeit niemals zustande gekommen wäre:

Zuallererst danke ich allen meinen Patienten sowie ihren Eltern, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, und sie damit erst ermöglicht haben.

Bei Frau Prof. Dr. med. Karin Kurnik, Leiterin des Zentrums für Pädiatrische Hämostaseologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, möchte ich mich hiermit für die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen. Ich danke ihr auch für die zielgerichteten, wertvollen Anregungen und ihre Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. med. Martin Olivieri danke ich besonders für die gute und geduldige Betreuung sowie für seine zahlreichen Ratschläge und Empfehlungen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein außerordentlicher Dank gilt Frau Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Math. Vindi Jurinović vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München, die mir während der Entstehung dieser Arbeit mit ihrem fundierten Fachwissen in statistischen Fragen zur Seite stand. Mit ihrer Geduld, ihrem liebevollen Verständnis und vor allem mit ihren aufmunternden Worten hat sie mir immer wieder Mut zur Vollendung dieser Dissertation gemacht. Dank dieser Arbeit ist eine wertvolle Freundschaft entstanden, und dafür, liebe Vindi, bin ich dir auch sehr dankbar.

Mein größter Dank gilt meinen Kindern Leana und Damian und meinem Ehemann Dr. med. Marius Herrmann. Meinen Kindern danke ich dafür, dass sie oft geduldig auf mich verzichtet haben, immer an mich geglaubt haben und mir mit ihrer unglaublich lebenswerten Art der größte Trost waren und sind. Meinem Mann bin ich tief verbunden und unendlich dankbar für seine stets unermüdliche Geduld, tatkräftige Unterstützung und bereichernde Ideen, die mir immer wieder die nötige Kraft und den Mut zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit brachten. Mit seiner klugen, ruhigen und liebevollen Art ist er für mich eine unersetzliche Stütze in allen Lebensfragen.

Meiner Mutter, meinem Vater, der leider die Vollendung dieser Dissertation nicht mehr miterleben kann, und meinem Bruder mit seiner Familie bin ich besonders dankbar. Sie haben mich auf vielfältige Art und Weise in meinem Werdegang unterstützt, während der Erstellung der Doktorarbeit stets aufmerksam und wohlwollend begleitet und freuen sich sehr mit mir über deren erfolgreichen Abschluss.

## **XII. Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Die Therapie jugendlicher Patienten mit Hämophilie im Wandel der Zeit**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft und Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

München, 24.10.2018

---

Unterschrift Dragana Herrmann-Soldar